

ОРИГИНАЛЬНАЯ
СТАТЬЯ
Раздел: нейромодуляция
Год: 2025

ОБЗОР ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ БИОМАРКЕРОВ РАННЕЙ СТАДИИ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА ДЛЯ НОСИМЫХ УСТРОЙСТВ (обзорная статья)

Review of Potential Early-Stage Parkinson's Disease Biomarkers for Wearable Devices (Review Article)

Козулин Н.Д., Шопаров А.М., Батурина А.А., Ершов А.В., Ашхацава Т.И., Щеглов Б.О., Артеменко А.Ф., Ледков Е.А., Биктимиров А.Р.

ФГБУ Федеральный центр мозга и нейротехнологий ФМБА России; Россия, 117513, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1, стр. 10.

Резюме

Введение. Болезнь Паркинсона (БП) – одно из наиболее распространенных нейродегенеративных заболеваний, преимущественно обнаруживающееся у пожилых людей. Диагноз ставится при поражении 50–70% дофаминергических нейронов черной субстанции и базальных ганглиев. Поэтому возникает интерес к биомаркерам, которые могут использоваться для своевременной диагностики проромальной фазы.

Цель исследования – изучение возможных биомаркеров ранней стадии болезни Паркинсона в кожных выделениях для носимого устройства.

Материалы и методы исследования. Проведен анализ научной литературы в базах данных *PubMed*, *Scopus* и *Web of Science*. В обзор были включены материалы обзорных и экспериментальных статей, опубликованных в период с 2005 по 2025 годы. Использовались основные поисковые термины «*Parkinson's disease*» в сочетании со следующими терминами: «*skin*», «*wearable device*», «*sweat*», «*sebum*» и «*sensors*».

Результаты и методы исследования. Проявление таких немоторных нарушений как себорейный дерматит и судомоторная дисфункция указывают на важность изучения физиологии кожи при болезни Паркинсона. Потенциальными биомаркерами являются летучие органические соединения (эйкозан, пирриловый альдегид, гиппуровая кислота и октадеканал), которые обуславливают «мускусный» запах. Аналиты крови также могут быть обнаружены в метаболитах кожи, что в перспективе может дополнить или упростить существующие стандартные методы анализа. Однако механизмы попадания в кожное сало некоторых анализаторов требуют дальнейших исследований. Существующие на данный момент биосенсоры уже проводят различные анализы многих метаболитов кожи. Наиболее распространенные из них являются электрохимического типа.

Заключение. Кожные выделения являются перспективной биологической средой для ранней диагностики болезни Паркинсона. Кожное сало является перспективным образцом для носимых датчиков, однако существуют трудности, связанные с недостаточными исследованиями и разработками специальных датчиков. До сих пор не разработан сенсор, позволяющий детектировать летучие органические соединения кожного сала в носимом устройстве.

Ключевые слова: Болезнь Паркинсона, носимые устройства, сенсоры, летучие органические соединения, биомаркеры, кожное сало

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Работа выполнена при поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации в рамках государственной поддержки создания и развития Научного центра мирового уровня "Центр Кибернетической Медицины и Нейропротезирования" (Соглашение №075-15-2025-573)

Введение

Болезнь Паркинсона (БП) – одно из наиболее распространенных нейродегенеративных заболеваний головного мозга, преимущественно обнаруживающееся у пожилых людей [1]. Нейропатологические признаки включают потерю дофаминергических нейронов в черной субстанции, наличие телец Леви, формирующихся в результате агрегации α -синуклеина, и нейровоспаление в головном мозге. Основными симптомами БП являются двигательные нарушения, такие как ригидность, трепет, брадикинезия и постуральная неустойчивость. Также БП характеризуется немоторными симптомами, которые могут предшествовать постановке диагноза несколько лет или десятилетий [2]. К таким симптомам относят различные когнитивные нарушения, слюнотечение, запор и кожные заболевания.

Все лечение сконцентрировано на облегчении симптомов заболевания, так как на сегодняшний день метода, направленного на остановку дегенерации нейронов при БП, не существует. Более того, существует проблема в постановке диагноза БП. Диагноз ставится при явном проявлении моторных нарушений, когда поражено 50–70% дофаминергических нейронов черной субстанции и базальных ганглиев [3]. Поэтому возникает интерес к биомаркерам, которые могут использоваться для своевременной диагностики проромальной фазы БП.

Известно, что кожные заболевания тесно связаны с БП, например себорейный дерматит (СД) и гипергидроз [4]. Существуют многочисленные исследования о прионоподобном механизме распространения α -синуклеина и обнаружении телец Леви в периферической нервной системе, из чего можно предположить, что в коже или её метаболитах (например, пот или кожное сало) могут находиться биомаркеры ранней стадии БП [5].

Сообщалось [6], что в кожном сале у пациентов с БП были обнаружены органические соединения, вызывающие характерный «мускусный» запах. Это наводит на мысль, что данные вещества можно детектировать и использовать в качестве биомаркера ранней стадии БП, так как при себорейном дерматите (СД) активно выделяется секрет сальных желез.

В настоящее время ведутся активные разработки гибких носимых биосенсоров и электрохимических датчиков, позволяющих точно определять наличие и концентрацию различных метаболитов в поту [7]. Преимущество таких устройств в том, что они обеспечивают контроль за состоянием пациентов в режиме реального времени, не доставляя ему дискомфорта.

Цель исследования – изучение возможных биомаркеров ранней стадии БП в кожных выделениях для носимого устройства.

Материалы и методы исследования. Проведен анализ научной литературы в базах данных *PubMed*, *Scopus* и *Web of Science*. В обзор были включены материалы обзорных и экспериментальных статей, опубликованных в период с 2005 по 2025 год. Использовались основные поисковые термины «*Parkinson's disease*» в сочетании со следующими терминами: «*skin*», «*wearable device*», «*sweat*», «*sebum*» и «*sensors*».

Патофизиология и биомаркеры БП. БП ассоциируется с различными моторными и немоторными симптомами (снижение когнитивных функций, вегетативная дисфункция, депрессия и боль). На ранней стадии заболевания пациенты могут сообщать о неясных симптомах, интерпретация которых вызывает трудности. Более того, оценка пациентов с БП основывается на неврологическом обследовании с помощью клинических шкал (Хена и Яра; Унифицированная шкала оценки болезни Паркинсона), что вносит долю субъективности в постановке диагноза и определения степени поражения, так как оценка зависит от профессиональности невролога.

Следовательно, характеристика надежного биомаркера заболевания поможет клиницистам поставить объективный диагноз БП на ранних стадиях. На данный момент диагноз подтверждается только при анализе образцов головного мозга, полученных после смерти пациента [8]. Знания о молекулярных механизмах патологии БП до сих пор имеют пробелы. Однако известно, что она связана с патологической агрегацией α -синуклеина, митохондриальной и лизосомальной дисфункцией и нейровоспалением.

Патологическим признаком БП является депигментация компактной части черной субстанции в среднем мозге. При микроскопическом исследовании определяются уменьшение количества пигментных катехоламинергических нейронов в этих структурах и микроглии. В сохранных нейронах могут обнаруживаться тельца Леви – цитоплазматические включения, состоящие из нерастворимых агрегатов фосфорилированного α -синуклеина. Патологичное действие данного белка заключается в смене конформации α -спирали в конформацию богатую β -складками, которая полимеризуется с образованием фибрилл и агрегатов, оказывающих нейротоксичное действие [9].

При БП нарушается функция нейромеланина, вырабатываемый катехоламинергическими нейронами, что отличает его от периферических меланинов, продуцируемых меланоцитами. Считается, что функция нейромеланина заключается во взаимодействии с переходными металлами, особенно с железом, и участие во внутриклеточных механизмах окисления. Нарушение данной функции приводит к тому, что пигментированные нейроны уязвимы к окислительному повреждению [10].

Сообщается о прионоподобном механизме распространения α -синуклеина, что объясняет его наличие в других органах [5]. Так, помимо ЦНС, фосфорилированный α -синуклеин обнаруживается в периферической нервной системе. Отложения агрегатов были найдены в нервных волокнах кожи, поднижнечелюстных и малых слюнных железах, в энтеральной нервной системе [11]. Патологический α -синуклеин приводит к повреждению крупных и мелких волокон в коже и, как следствие, к сенсорным и вегетативным нарушениям, наблюдавшимся на ранних стадиях БП [12]. К одному из таких симптомов относят чрезмерное потоотделение.

Результаты исследования *ONSET-PD* показали, что чрезмерное потоотделение предшествовало появлению типичных двигательных симптомов, обычно на 2–10 лет [13]. О потливости чаще сообщалось у пациентов с более ранним началом, чем у пациентов с поздним началом. Такая картина связана с нарушением судомоторной функции, которая нарушается вследствие повреждения мелких волокон фосфорилированным α -синуклеином.

Другим немоторным симптомом является себорейный дерматит (СД). СД был связан с БП с распространенностью до 52–59% [14]. Это состояние связано с избытком кожного сала, вырабатываемого и секретируемого сальными железами в дерме. СД — воспалительное заболевание кожи различной степени тяжести, характеризующееся резко ограниченными эритематозными поражениями с шелушением, зудом и жжением в сальных участках волосистой части головы (70% пациентов), лица (88%; брови, носогубные складки, уши) и груди (27%) [15]. Патофизиология СД не установлена, но три основных требования включают [16]:

- секрецию липидов сальными железами,
- колонизацию дрожжами *Malassezia*, метаболизирующими липиды и вырабатывающими свободные жирные кислоты и перекись водорода,
- восприимчивую иммунную систему.

Кожное сало преимущественно состоит из триглицеридов, жирных кислот, восковых эфиров, сквалена и холестерина. Выделение кожного сала является голокриновой секрецией, так как образуется при полном распаде железистых клеток в фолликулярный проток сально-волосяных единиц [17]. Летучие органические соединения (ЛОС) на коже человека образуются в результате секреции эккринных, апокринных и сальных желез и взаимодействия микробиоты кожи с этими секрециями.

Сообщалось, что пациенты с БП имеют характерный «мускусный» запах, что предполагает измененную микрофлору и физиологию кожи [6]. Анализ кожного сала с использованием газовой хроматографии-масс-спектрометрии (ГХ-МС), собранного у пациентов с БП, показал отчетливый летучий сос-

тав, связанный с их запахом [6]. Несколько ЛОС (перилловый альдегид, гиппуровая кислота, эйказан и октадеканал) были зарегистрированы как потенциальные биомаркеры для неинвазивного скрининга БП. Уровень содержания периллового альдегида был снижен в образцах, полученных у пациентов с БП, тогда как концентрации остальных соединений не отличалась у исследуемой и контрольной групп. Стоит отметить, что уровень этих ЛОС не зависит от приема препарата леводопа [18].

Гиппуровая кислота является метаболитом, образующимся в результате конъюгации глицина и бензойной кислоты в печени для детоксикации толуола [19]. Также данное вещество является результатом метаболизма фенилаланина микробиотой [20]. Повышенный уровень гиппуровой кислоты в кожном сале у пациентов с БП объясняется влиянием заболевания на микрофлору кожи [21].

У пациентов с БП, имеющих СД, повышена плотность липидозависимых дрожжей *Malassezia* на коже и высокая активность липазы. [22]. Так как они не способны синтезировать многие ферменты метаболизма липидов (например синтазы жирных кислот, стеароил-КоА-десатуразу и эноил-КоА-изомеразу), то их выживание зависит от экзогенных липидов. Перилловый альдегид, эйказан и октадеканал обычно встречаются в виде растительных метаболитов или пищевых добавок. Так как они являются липофильными молекулами, то они хорошо захватываются кожным салом и используются микрофлорой кожи.

Характеристика кожных выделений. Эпидермис покрывает большую часть нашего тела. В зависимости от расположения, структуры и функций, потовые железы классифицируются на эккринные, апокринные и апоэкриновые [23]. Железа эккринного типа является наиболее распространенной для терморегуляции за счет непрерывной секреции серозной жидкости, содержащей различные типы растворенных веществ. Обычно взрослый человек выделяет 500–700 мл гипотонической жидкости в сутки из потовых желез [24]. Железы апокринного и апоэкринного типов не так распространены, они ограничиваются участками тела с волосяным покровом.

Секрет эккринных желез высвобождается через люминальные клеточные мембранны секреторных клеток в виде водянистой жидкости без распада клеток. В апокринных и апоэкриновых железах секреция происходит путем отщипывания клеточной плазматической мембранны с образованием связанных с мембраной везикул, что объясняет вязкость секрета [25].

Аналиты крови секретируются в пот через клеточный барьер. Существует три основных пути проникновения растворенных веществ [26]:

- диффузия через плазматическую мембрану капиллярных эндотелиальных клеток,
- диффузионный или адвективный транспорт между клетками,
- транспорт через клеточные везикулы.

Кожное сало представляет собой светло-желтую жидкость. После выработки секрет выбрасывается в сальные протоки, а затем перемещается по волосяному фолликулу на поверхность кожи. Этот процесс занимает примерно 2–3 недели [27].

Кожное сало можно найти по всему телу, за исключением ладоней и подошв ног из-за отсутствия там сальных желез [28]. Наибольшее количество желез и самые богатые кожным салом участки тела – это лицо, спина и верхняя часть груди [28]. Скорость выработки кожного сала варьируется у разных людей из-за многих факторов, таких как пол, возраст, этническая принадлежность, диета, температура и циркадный ритм. Эти важные аспекты следует учитывать при отборе проб и при планировании эксперимента.

Изучение корреляции между кожным салом и кровью может оказаться бесценным для понимания физиологии и открытия биомаркеров. Сальные железы экспрессируют рецепторы белков-переносчиков жирных кислот (*FATP*) и липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), которые отвечают за поглощение липидов из кровотока для предполагаемого выведения через секрецию кожного сала [29].

Авторы статьи [30] продемонстрировали новизну кожного сала для метаболомики и липидомики, поскольку до 2020 г. было опубликовано менее пяти статей по любой из этих дисциплин. Они связывают медленное внедрение кожного сала с тем, что химические детекторы носимых датчиков неспособны точно идентифицировать искомые соединения. Недавние исследования показывают, что ЛОС кожного сала имеют диагностическую ценность для БП, демонстрируя их потенциал для клинического использования [31,32]. В своем исследовании авторы подтвердили, что существует несколько существенно различных летучих характеристик у пациентов с БП и здоровыми испытуемыми, но они не смогли стратифицировать прогрессирование заболевания [32].

Таким образом кожное сало подходят в качестве проб для анализа, за счет доступности сбора и неинвазивности. Аналиты крови могут быть также обнаружены в метаболитах кожи, что в перспективе может дополнить или упростить существующие стандартные методы анализа. Однако механизмы попадания в кожное сало некоторых анализаторов требуют дальнейших исследований.

Существующие носимые устройства для анализа кожных выделений. Существует большое количество методов сбора и идентификации образ-

цов кожи и кожных выделений. Интерес к разработке таких методик вызван тем, что кожа является самым доступным органом человеческого тела. Метаболический анализ может быть выполнен на различных слоях кожи [33].

Инвазивные методы отбора проб, такие как биопсия и аспирация пузырей, являются обычными методами в клинических условиях. Для сбора эпидермиса и интерстициальной жидкости можно использовать методы аспирации пузырей, которые считаются менее инвазивными по сравнению с биопсией кожи [34]. Также существуют такие методы, как микродиализ и микроперфузия с открытым потоком. Они позволяют отбирать интерстициальную жидкость путем имплантации тонких трубчатых мембран и безмембранных зондов с макроскопическими отверстиями.

Перечисленные выше методы считаются неблагоприятными для пациента, поскольку требуют много времени, причиняют боль и несут потенциальный риск осложнений [35].

Чтобы избавиться от некоторых недостатков инвазивных методов были разработаны минимально инвазивные и неинвазивные методы отбора проб *in vivo* и *in situ*. В отличие от традиционных методов, образцы можно брать из пота и кожного сала, а также из рогового слоя.

Образцы пота можно получить двумя способами:

- Пассивным – потоотделение стимулируется физическими упражнениями и контролем температуры окружающей среды;
- Активным – потоотделение стимулируется электростимуляцией.

Ионофорез является широко используемым методом индукции активного потоотделения, позволяющим получать образцы пота, когда тело находится в покое. Ток генерируется под поверхностью кожи за счет приложения напряжения между электродами, что позволяет доставить холинергический агонист (например, пилокарпин) к мускариновым рецепторам потовой железы на аноде и индуцировать потоотделение.

Пот и кожный жир собирают с помощью растворителей для мытья поверхности кожи или сорбирующих материалов (например, полидиметилсилоксана, гидрогеля, фильтровальной бумаги, полимерных пленок) в виде пластыря, непосредственно контактирующего с кожей или встроенного в твердую основу без прямого контакта [36].

Помимо исследований, направленных на выявление биомаркеров в кожных выделениях, в центре внимания находится разработка минимально инвазивных и неинвазивных устройств в качестве альтернативного способа мониторинга здоровья и диагностики заболеваний [37].

С целью устройств для тестирования, дополняющих стандартные анализы разрабатываются биосенсоры, позволяющие определять состав биологи-

ческих жидкостей кожи, в частности пота [38]. Например, существуют неинвазивные датчики пота, таких как носимые и эпидермальные датчики для прямого химического зондирования кожи. Носимые датчики представляют собой пластирь, прикрепленный к коже, и сенсор, проводящий анализ [38]. Эпидермальные датчики представляют собой электрохимические татуировки [39,40].

Типичные этапы изготовления биосенсоров включают сборку электродов на подложке, включение элемента селективного распознавания аналита и использование физико-химического преобразователя для получения читаемого сигнала. При разработке таких сенсоров искомый анализ, обнаруженный в поте, оценивается на предмет корреляции того же аналита в крови.

Биосенсор является химическим сенсором, в котором идентификация происходит с использованием ферментов или ионофоров. Целевой анализ в поте взаимодействует с определенным биологическим рецептором, затем биологическое устройство преобразует химический сигнал электрический или оптический сигнал для дальнейшей обработки на электронном устройстве (например, усиление и фильтрация) [24,41].

Принципы определения анализаторов пота можно условно разделить на три типа:

- флуоресцентное зондирование,
- колориметрическое зондирование,
- электрохимическое зондирование.

Наибольший интерес представляет собой электрохимическое зондирование. Оно заключается в фиксации биочувствительных веществ (таких как антиген, антитело, фермент, гормон и др.) на электроде, а затем в проведении специфической реакции с молекулами-мишениями и генерации электрических сигналов для достижения качественного или количественного обнаружения целевых анализаторов. Данный метод позволяет обнаружить такие вещества, как глюкоза, лактат, кортизол и т. д. [42,43].

В свою очередь, электрохимические биосенсоры можно разделить на три основных типа в зависимости от метода обнаружения электрода: ферментные, иммунные и биосенсоры на основе используемых аптамеров.

Принцип электрохимических биосенсоров на основе ферментов заключается в избирательном катализе анализа и генерации электрического сигнала на границе раздела фермент-электрод. Следовательно, перенос электрона на границе раздела фермент-электрод является ключевым этапом для таких носимых электрохимических биосенсоров [44].

Иммунные электрохимические биосенсоры могут обнаруживать белки или небольшие молекулы, путем связывания анализа с антителом, являющимся элементом распознавания. Благодаря высокоспецифическим свойствам

распознавания антител к антигенам иммунные электрохимические биосенсоры обычно обладают превосходной селективностью и специфичностью [45].

Аптамеры представляют собой короткие одноцепочечные олигонуклеотиды, которые обычно состоят из 20–80 нуклеотидов со стабильной третичной структурой для специфического связывания аналита. Данные биосенсоры позволяют быстро и с высокой точностью количественно определять огромное количество соединений. Аптамерные зонды, закрепленные на подложках (например, на графене), распознают и захватывают специфический биомаркер посредством химической связи. Захват приводит к изменению электрического сигнала, по которому проводится измерение [46].

Таким образом существует большое количество методов по сбору и анализу метаболитов кожи, в частности пота. Неинвазивный способ сбора пота более предпочтителен, так как значительно снижает риск осложнений и занимает меньше времени. Существующие на данный момент биосенсоры уже проводят различные анализы многих метаболитов кожи [47].

Наиболее распространенные из них являются электрохимического типа, которые состоят из одного электрода с биологическим соединением и два для создания контроля напряжения. Подавляющее число источников указывают пот в качестве используемого образца, информации об использовании кожного сала очень мало.

Заключение. БП влияет на физиологию и микрофлору кожи на ранних стадиях заболевания. Такие немоторные симптомы как судомоторная дисфункция и СД, возникают до проявления клинической картины двигательных нарушений. Следовательно, в коже и её метаболитах могут содержаться ранние биомаркеры БП. Кожное сало является перспективной биологической средой для ранней диагностики БП за счет содержания в нем специфичных для данного заболевания ЛОС (гиппуровой кислоты, пириллового альдегида, эйкозана и октадеканала). Но у применения кожного сала в качестве образца для носимых датчиков есть трудности, связанные с недостаточными исследованиями и разработками специальных датчиков.

Источник финансирования. Работа выполнена при поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации в рамках государственной поддержки создания и развития Научного центра мирового уровня "Центр Кибернетической Медицины и Нейропротезирования" (Соглашение №075-15-2025-573)

Список литературы

1. Jankovic J. Parkinson's disease: clinical features and diagnosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008 Apr;79(4):368-76. doi: 10.1136/jnnp.2007.131045
2. Günther R, Richter N, Sauerbier A, et al. Non-Motor Symptoms in Patients Suffering from Motor Neuron Diseases. *Front Neurol*. 2016 Jul 25;7:117. doi: 10.3389/fneur.2016.00117
1. Jankovic J. Parkinson's disease: clinical features and diagnosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008;79(4):368-376. doi:10.1136/jnnp.2007.131045
2. Du YC, Lin CH, Shyu LY, Chen T. Portable hand motion classifier for multi-channel surface electromyography recognition using grey relational analysis. *Expert Syst Appl*. 2010;37(6):4283-4291. doi:10.1016/j.eswa.2009.11.072
3. Marras C, Beck JC, Bower JH, et al. Prevalence of Parkinson's disease across North America. *NPJ Parkinsons Dis*. 2018;4:21. doi:10.1038/s41531-018-0058-0
4. Skorvanek M, Bhatia KP. The Skin and Parkinson's Disease: Review of Clinical, Diagnostic, and Therapeutic Issues. *Mov Disord Clin Pract*. 2017;4(1):21-31. doi:10.1002/mdc3.12425
5. Li JY, Englund E, Holton JL, et al. Lewy bodies in grafted neurons in subjects with Parkinson's disease suggest host-to-graft disease propagation. *Nat Med*. 2008;14(5):501-503. doi:10.1038/nm1746
6. Trivedi DK, Sinclair E, Xu Y, et al. Discovery of Volatile Biomarkers of Parkinson's Disease from Sebum. *ACS Cent Sci*. 2019;5(4):599-606. doi:10.1021/acscentsci.8b00879
7. Yuan X, Li C, Yin X, et al. Epidermal Wearable Biosensors for Monitoring Biomarkers of Chronic Disease in Sweat. *Biosensors*. 2023;13(3). doi:10.3390/bios13030313
8. Dickson DW. Neuropathology of Parkinson disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2018;46 Suppl 1(Suppl 1):S30-S33. doi:10.1016/j.parkreldis.2017.07.033
9. Gadhe L, Sakunthala A, Mukherjee S, et al. Intermediates of α -synuclein aggregation: Implications in Parkinson's disease pathogenesis. *Biophys Chem*. 2022;281(106736):106736. doi:10.1016/j.bpc.2021.106736
10. Fedorow H, Tribl F, Halliday G, Gerlach M, Riederer P, Double KL. Neuromelanin in human dopamine neurons: comparison with peripheral melanins and relevance to Parkinson's disease. *Prog Neurobiol*. 2005;75(2):109-124. doi:10.1016/j.pneurobio.2005.02.001
11. Doppler K, Ebert S, Uçeyler N, et al. Cutaneous neuropathy in Parkinson's disease: a window into brain pathology. *Acta Neuropathol*.

2014;128(1):99-109. doi:10.1007/s00401-014-1284-0

12. Nolano M, Provitera V, Manganelli F, et al. Loss of cutaneous large and small fibers in naive and l-dopa-treated PD patients. *Neurology*.

2017;89(8):776-784. doi:10.1212/WNL.0000000000004274

13. Pont-Sunyer C, Hotter A, Gaig C, et al. The onset of nonmotor symptoms in Parkinson's disease (the ONSET PD study). *Mov Disord*.

2015;30(2):229-237. doi:10.1002/mds.26077

14. Arsic Arsenijevic VS, Milobratovic D, Barac AM, Vekic B, Marinkovic J, Kostic VS. A laboratory-based study on patients with Parkinson's disease and seborrheic dermatitis: the presence and density of Malassezia yeasts, their different species and enzymes production. *BMC Dermatol*. 2014;14:5. doi:10.1186/1471-5945-14-5

15. Peyrí J, Lleonart M, Grupo español del Estudio SEBDERM. [Clinical and therapeutic profile and quality of life of patients with seborrheic dermatitis]. *Actas Dermosifiliogr*. 2007;98(7):476-482. doi:10.1016/s1578-2190(07)70491-2

16. Adalsteinsson JA, Kaushik S, Muzumdar S, Guttman-Yassky E, Ungar J. An update on the microbiology, immunology and genetics of seborrheic dermatitis. *Exp Dermatol*. 2020;29(5):481-489. doi:10.1111/exd.14091

17. Picardo M, Ottaviani M, Camera E, Mastrofrancesco A. Sebaceous gland lipids. *Dermatoendocrinol*. 2009;1(2):68-71. doi:10.4161/derm.1.2.8472

18. Sinclair E, Walton-Doyle C, Sarkar D, et al. Validating Differential Volatileome Profiles in Parkinson's Disease. *ACS Cent Sci*. 2021;7(2):300-306. doi:10.1021/acscentsci.0c01028

19. Lees HJ, Swann JR, Wilson ID, Nicholson JK, Holmes E. Hippurate: the natural history of a mammalian-microbial cometabolite. *J Proteome Res*. 2013;12(4):1527-1546. doi:10.1021/pr300900b

20. Pruss KM, Chen H, Liu Y, et al. Host-microbe co-metabolism via MCAD generates circulating metabolites including hippuric acid. *Nat Commun*. 2023;14(1):512. doi:10.1038/s41467-023-36138-3

21. Wikoff WR, Anfora AT, Liu J, et al. Metabolomics analysis reveals large effects of gut microflora on mammalian blood metabolites. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009;106(10):3698-3703. doi:10.1073/pnas.0812874106

22. Ravn AH, Thyssen JP, Egeberg A. Skin disorders in Parkinson's disease: potential biomarkers and risk factors. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2017;10:87-92. doi:10.2147/CCID.S130319

23. Baker LB. Physiology of sweat gland function: The roles of sweating and sweat composition in human health. *Temperature (Austin)*. 2019;6(3):211-259. doi:10.1080/23328940.2019.1632145

24. Chung M, Fortunato G, Radacs N. Wearable flexible sweat sensors

for healthcare monitoring: a review. *J R Soc Interface.* 2019;16(159):20190217. doi:10.1098/rsif.2019.0217

25. Noël F, Piérard-Franchimont C, Piérard GE, Quatresooz P. Sweaty skin, background and assessments. *Int J Dermatol.* 2012;51(6):647-655. doi:10.1111/j.1365-4632.2011.05307.x
26. Heikenfeld J, Jajack A, Feldman B, et al. Accessing analytes in biofluids for peripheral biochemical monitoring. *Nat Biotechnol.* 2019;37(4):407-419. doi:10.1038/s41587-019-0040-3
27. Nicolaou A, Harwood JL. Skin lipids in health and disease. *Lipid Technol.* 2016;28(2):36-39. doi:10.1002/lite.201600012
28. Borda LJ, Wikramanayake TC. Seborrheic Dermatitis and Dandruff: A Comprehensive Review. *J Clin Investig Dermatol.* 2015;3(2). doi:10.13188/2373-1044.1000019
29. Dumas SN, Ntambi JM. A Discussion on the Relationship between Skin Lipid Metabolism and Whole-Body Glucose and Lipid Metabolism: Systematic Review. *J Cell Signal.* 2018;3(3). doi:10.4172/2576-1471.1000189
30. Géhin C, Tokarska J, Fowler SJ, Barran PE, Trivedi DK. No skin off your back: the sampling and extraction of sebum for metabolomics. *Metabolomics.* 2023;19(4):21. doi:10.1007/s11306-023-01982-3
31. Fu W, Xu L, Yu Q, et al. Artificial intelligent olfactory system for the diagnosis of Parkinson's disease. *ACS Omega.* 2022;7(5):4001-4010. doi:10.1021/acsomega.1c05060
32. Cao Y, Jiang L, Zhang J, et al. A fast and non-invasive artificial intelligence olfactory-like system that aids diagnosis of Parkinson's disease. *Eur J Neurol.* 2024;31(3):e16167. doi:10.1111/ene.16167
33. Huang X, Yao C, Huang S, et al. Technological advances of wearable device for continuous monitoring of in vivo glucose. *ACS Sens.* 2024;9(3):1065-1088. doi:10.1021/acssensors.3c01947
34. Kiistala U. Suction blister device for separation of viable epidermis from dermis. *J Invest Dermatol.* 1968;50(2):129-137. doi:10.1038/jid.1968.15
35. Romanyuk AV, Zvezdin VN, Samant P, Grenader MI, Zemlyanova M, Prausnitz MR. Collection of analytes from microneedle patches. *Anal Chem.* 2014;86(21):10520-10523. doi:10.1021/ac503823p
36. Nalbant AA, Boyacı E. Advancements in Non-Invasive Biological Surface Sampling and Emerging Applications. *Sep Technol.* 2019;6(4):52. doi:10.3390/separations6040052
37. Kim J, Campbell AS, de Ávila BEF, Wang J. Wearable biosensors for healthcare monitoring. *Nat Biotechnol.* 2019;37(4):389-406. doi:10.1038/s41587-019-0045-y

38. Ventrelli L, Marsilio Strambini L, Barillaro G. Microneedles for Transdermal Biosensing: Current Picture and Future Direction. *Adv Healthc Mater.* 2015;4(17):2606-2640. doi:10.1002/adhm.201500450
39. Bandodkar AJ, Jia W, Yardımcı C, Wang X, Ramirez J, Wang J. Tattoo-based noninvasive glucose monitoring: a proof-of-concept study. *Anal Chem.* 2015;87(1):394-398. doi:10.1021/ac504300n
40. Pazos MD, Hu Y, Elani Y, Browning KL, Jiang N, Yetisen AK. Tattoo Inks for Optical Biosensing in Interstitial Fluid. *Adv Healthc Mater.* 2021;10(21):e2101238. doi:10.1002/adhm.202101238
41. Ciarrocchi D, Pecoraro PM, Zompanti A, Pennazza G, Santonico M, di Biase L. Biochemical sensors for personalized therapy in Parkinson's disease: Where we stand. *J Clin Med.* 2024;13(23):7458. doi:10.3390/jcm13237458
42. Munje RD, Muthukumar S, Jagannath B, Prasad S. A new paradigm in sweat based wearable diagnostics biosensors using Room Temperature Ionic Liquids (RTILs). *Sci Rep.* 2017;7(1):1950. doi:10.1038/s41598-017-02133-0
43. Gao W, Emaminejad S, Nyein HYY, et al. Fully integrated wearable sensor arrays for multiplexed in situ perspiration analysis. *Nature.* 2016;529(7587):509-514. doi:10.1038/nature16521
44. Xia HQ, Tang H, Zhou B, et al. Mediator-free electron-transfer on patternable hierarchical meso/macro porous bienzyme interface for highly-sensitive sweat glucose and surface electromyography monitoring. *Sens Actuators B Chem.* 2020;312:127962. doi:10.1016/j.snb.2020.127962
45. Nah JS, Barman SC, Zahed MA, et al. A wearable microfluidics-integrated impedimetric immunosensor based on Ti3C2T MXene incorporated laser-burned graphene for noninvasive sweat cortisol detection. *Sens Actuators B Chem.* 2021;329(129206):129206. doi:10.1016/j.snb.2020.129206
46. Cai S, Yan J, Xiong H, Liu Y, Peng D, Liu Z. Investigations on the interface of nucleic acid aptamers and binding targets. *Analyst.* 2018;143(22):5317-5338. doi:10.1039/c8an01467a
47. Zhao H, Bai J, Zhang X, et al. A fully integrated wearable sweat sensing patch for online analysis of multiple Parkinson's disease-related biomarkers. *Adv Mater.* 2025;37(34):e2504534. doi:10.1002/adma.202504534