

КОМП'ЮТЕРНІ ЗАСОБИ, МЕРЕЖІ ТА СИСТЕМИ

*S.I. Lukash, I.D. Vojtovich,
Z.V. Vetkina, O.K. Kolesnitski*

FEATURES OF ACTIVITY OF SEMICONDUCTING SENSOR ARRAY IN A SYSTEM "ELECTRONIC NOSE". PART II

The complete of air of the breath of person in cases of some diseases is analyzed. It is shown, that by means of semiconductor gauges to define low concentration of characteristic smells is probable under condition of their accumulation up to the concentration reliably registered by sensors..

Проведено аналіз складу повітря, що видихається людиною у випадках деяких захворювань. Показана апаратна можливість виявлення і визначення перевищення концентрації типових газів у процесі метаболізму людини.

Проанализирован состав выдыхаемого человеком воздуха в случаях некоторых заболеваний. Показано, что с помощью матричных полупроводниковых датчиков определить низкие концентрации характерных запахов возможно при условии накопления их до концентраций, надежно регистрируемых сенсорами.

© С.И. Лукаш, И.Д. Войтович,
З.В. Веткина, О.К. Колесницкий,
2008

УДК 681.3: 591.3

С.И. ЛУКАШ, И.Д. ВОЙТОВИЧ,
З.В. ВЕТКИНА, О.К. КОЛЕСНИЦКИЙ

ОСОБЕННОСТИ РАБОТЫ МАТРИЧНЫХ ПОЛУПРОВОДНИКОВЫХ СЕНСОРОВ В СИСТЕМЕ «ЭЛЕКТРОННЫЙ НОС». Ч. II

Введение. В работе [1] сообщалось о разработке аппаратуры типа «электронный нос» на основе полупроводниковых сенсоров и некоторых особенностях отклика подобных сенсоров.

Для ранней диагностики заболеваний человека, в частности, по выдыхаемому пациентом воздуху возможно комплексное применение аппаратуры на основе полупроводниковых сенсоров и микропроцессорной с программным обеспечением обработки данных.

При нормальном дыхании на каждом вдохе в легкие поступают около 500 см³ воздуха, который затем, обогатившись углекислым газом и, в случае заболевания, сопутствующими газами, удаляется при выдохе.

В состав выдыхаемого воздуха входит смесь различных газов, выделяемых человеком в процессе его жизнедеятельности и при заболеваниях.

Летучие вещества выделяются из организма человека, в основном, через легкие. Благодаря большой поверхности легких (около 90 м²) летучие вещества (этанол, аммиак, ацетон, уксусная кислота, фенолы и др.) очень быстро переходят из кровяного русла во внешнюю среду с выдыхаемым воздухом и создают тот индивидуальный запах, который присущ каждому человеку [2].

Любое летучее вещество, которое качественно и количественно определяется в выдыхаемом воздухе, можно использовать как биологический маркер состояния организма.

При заболевании, например, астмой или диабетом, в выдыхаемом пациентом воздухе можно обнаружить повышенное содержание газов оксида азота или ацетона, что и свидетельствует об отклонениях в работе организма человека.

Как отмечает автор [3], впервые содержание NO в выдыхаемом воздухе было измерено в 1991 г. L. Gustafsson и соавторами у кроликов, морских свинок и людей. Эти измерения выполнены с помощью хемоллюминесцентного анализа. В последующем были проведены измерения методом газовой хроматографии. Для стандартизации измерений содержания NO группой ведущих исследователей в 1996 г. приняты единые методические рекомендации "Exhaled and nasal nitric oxide measurements: recommendations" по измерению выдыхаемого оксида азота.

Нормальная концентрация NO в бронхах составляет примерно 7 – 40 ppb (part per billion – молекула на 1 млрд. молекул воздуха), а концентрация NO в полости носа и носоглотке может достигать 1000 ppb. Повышение уровня NO в выдыхаемом воздухе зависит от наличия воспалительных изменений в бронхах, которые влияют на активность NO-синтазы. Это подтверждается данными о том, что при других заболеваниях и состояниях, сопровождающихся воспалением дыхательных путей, таких как острая инфекция дыхательных путей, бронхоэктазы, туберкулез и даже курение, содержание NO в выдыхаемом воздухе повышается.

При таком заболевании как бронхиальная астма (БА) в очагах воспаления активируются процессы, происходит синтез и выделение в окружающую среду десятков биологически активных веществ, существенно изменяющих течение физиологических процессов в клетках организма человека.

Продуцированный ферментом оксид азота – главный регулятор сосудистого тонуса. В условиях физиологической нормы в эндотелии поддерживается баланс между активностью ингибиторов и активаторов тонуса сосудов. При патологии концентрация оксид азота на три порядка превышает физиологическую норму и также становится токсичным продуктом. Считается, что основные негативные проявления при бронхиальной астме связаны с гиперпродукцией оксида азота, преимущественно за счет активации индуцибельной формы NO-синтазы. При гипоксии, которая всегда сопутствует бронхиальной астме, в эндотелиоцитах нарушается экспрессия eNOS, что повышает чувствительность легочных сосудов к констрикторным агентам (эндотелину или серотонину). Развивается легочная гипертензия, сопровождающаяся снижением выработки оксида азота клетками эндотелия и нарушением процесса микроциркуляции в ткани. Повышение гидростатического давления на сосудистую стенку, воздействие напряжения сдвига текущей крови на эндотелий вызывает его повреждение и развитие эндотелиальной дисфункции. В результате происходит запуск ряда патогенетических программ, сопровождающихся развитием артериальной гипертензии,

увеличением агрегации тромбоцитов, изменением сосудистой стенки, способствующим прогрессированию атерогенеза.

При бронхиальной астме изменения в воздухоносных путях наблюдаются в первую очередь в мелких бронхах, в которых происходит основной процесс насыщения крови кислородом и удаления углекислого газа. При этом просвет бронхов сужается в 1.5 раза и в них появляются слизистые пробки, ограничивающие доступ кислорода к кровяному руслу. Это способствует развитию тканевой гипоксии. Если в условиях физиологической нормы альвеолоциты вырабатывают мало оксида азота за счет функционирования nNOS, то при бронхиальной астме наблюдается увеличение продукции оксида азота, главным образом за счет индукции iNOS, которая в физиологических условиях не проявляется. Увеличение выработки оксида азота выше физиологической нормы совпадает с увеличением частоты приступов. Выявлены циркадные колебания уровня оксида азота при бронхиальной астме. В частности, активность iNOS увеличивается в 4 часа, что совпадает со временем появления ночных приступов [4].

В настоящее время для диагностики и объективной оценки тяжести бронхиальной астмы, наряду с данными анамнеза и характерными клиническими проявлениями, традиционно используются параметры функции внешнего дыхания и результаты аллерго-иммунологического обследования.

Определение повышенного уровня NO в выдыхаемом воздухе считают наиболее ранним и достоверным маркером аллергического воспаления дыхательных путей, что открывает широкие перспективы его использования в пульмонологической клинике.

Аппаратная реализация. Трудности раннего распознавания и подбора терапии у ряда пациентов диктуют необходимость расширения диагностических возможностей и поиска средств мониторинга эффективности лечения. Учитывая это, все большее распространение приобретает неинвазивный, безопасный и легко воспроизводимый у пациентов любого возраста метод определения уровня оксида азота (NO) в выдыхаемом воздухе [5].

В описании к патенту [6] проведен анализ существующих способов диагностики состояния сердечно-сосудистой и дыхательной систем на основе определения оксида азота в выдыхаемом воздухе.

Среди них способ определения содержания NO в выдыхаемом воздухе с помощью хемилюминесценции, который позволяет регистрировать его изменение при патологических процессах и физиологических воздействиях. По мнению авторов, способ является сложным, связан с использованием дорогостоящего стационарного оборудования, не обеспечивает возможность отсроченного анализа и проведение исследований в малых клиниках скорой помощи и в полевых условиях.

Авторы этого патента модифицировали ранее известный способ в том, что анализу подвергают конденсат выдыхаемого воздуха, содержащий стабильные конечные метаболиты NO: нитриты и нитраты, при этом предварительно проводят восстановление в анализируемой пробе конденсата нитратов до нитритов с последующим спектрофотометрическим определением на длине волны 540 нм

их содержания и определения концентрации оксида азота эквимольной установленной концентрации нитритов в анализируемой пробе. Патологическое состояние систем определяют по увеличению или уменьшению полученного значения от нормы, составляющей 3,1–5,1 мкмоль нитритов в конденсате воздуха.

Технический результат заключается в повышении достоверности получаемых результатов. В известных методах, основанных на определении NO в выдыхаемом воздухе, часть NO подвергается окислению и не регистрируется газоанализатором, что искажает истинные результаты, в итоге точность и достоверность анализа снижаются.

В предложенном способе регистрация NO проводится более полно – по конечным метаболитам, содержащимся в конденсате, нитритам и нитратам, являющимся стабильными в растворенном состоянии.

Способ позволяет измерять содержание NO в выдыхаемом воздухе в наномольных концентрациях с точностью 0,1 нМ, что не ниже порога чувствительности и точности хемилюминесцентного газового анализа. В отличие от газового анализа предлагаемый способ позволяет оценивать среднюю скорость продукции NO, т. е. снижает влияние внесения поправки на вентиляцию и соответственно не является обязательным использование специального оборудования для оценки вентиляции.

Способ может быть использован в медицине, а именно в кардиопульмонологии при исследовании состояния сердечно-сосудистой системы и органов дыхания. Пациенту предлагают выдохнуть воздух в течение 5 – 7 мин через U-образную стеклянную трубку, колено которой погружено в охладитель. Таким образом, получают конденсат выдыхаемого воздуха. В анализируемой пробе конденсата, содержащей нитриты и нитраты, проводят восстановление нитратов до нитритов. Спектрофотометрически в области 540 нм определяют содержание нитритов. Концентрация оксида азота – эквимольная установленной концентрации нитритов. Патологическое состояние систем определяют по увеличению или уменьшению полученного значения от нормы, составляющей 3,1 – 5,1 мкмоль. Способ обеспечивает высокую точность определения содержания оксида азота, возможность длительного хранения полученных проб.

На основании проведенных авторами изобретения многочисленных исследований установлена норма содержания NO в конденсате выдыхаемого воздуха. Нормой являются значения концентрации NO в диапазоне от 3,1 до 5,1 мкМ. С помощью предлагаемого способа проведено определение продукции NO у молодых здоровых мужчин и у пациентов того же возраста, страдающих острым респираторным заболеванием (воспаление верхних дыхательных путей). Респираторное заболевание вызвало повышение продукции NO до 7,40 мкМ. В пересчете с конденсата на выдыхаемый воздух это количественно согласуется с литературными данными о том, что воспалительный процесс, обусловленный бактериями в верхних дыхательных путях, существенно увеличивает концентрацию NO в выдыхаемом воздухе.

Автор в работе [7] утверждает, что NO и H₂O₂ выдыхаемого воздуха – маркеры воспаления дыхательных путей у больных бронхиальной астмой и должны использоваться при динамическом наблюдении за больными как взаимодополняющие.

Определение содержания H₂O₂ – перспективный диагностический критерий при хронических заболеваниях органов дыхания, имеющих воспалительный генез.

Анализ может быть основан на применении химических сенсоров, позволяющих прямое определение H₂O₂ в биосубстратах. Наличие повышенного содержания пероксида водорода должно явиться надежным индикатором активности воспаления, определяющим объем применяемой противовоспалительной терапии и контроль ее эффективности.

По мнению учёных, диагностика, использующая газовый анализ выдыхаемого воздуха, может обладать большой достоверностью, универсальностью и позволит проводить комплексные исследования организма. Кроме того, с её помощью можно расширить круг решаемых медико-биологических проблем, не прибегая к инвазивным методам обследования, т. е. без вмешательства в организм. Методы, которые были бы способны их определить, должны быть чрезвычайно чувствительными. Учёные ИОФАН РАН в качестве такого высокочувствительного метода предложили использовать лазерную спектроскопию. Молекулярная спектроскопия поглощения с использованием полупроводниковых лазеров с перестраиваемой частотой позволяет обнаруживать многие химические соединения (в том числе монооксид углерода, оксид азота, аммиак, метан и др.) в выдыхаемом воздухе с чувствительностью в одну миллионную долю. Причём с помощью этой спектроскопии можно определить как скорость продуцирования в организме отдельных соединений, так и относительное содержание различных модификаций этих соединений, образующихся в ходе обменных процессов, например, соотношение концентраций ¹³CO₂ и ¹²CO₂ или орто- и пара- воды.

Важнейшая составляющая любой спектроскопической установки – система регистрации и анализа получаемых спектров. Она должна быть чувствительной, с большим быстродействием (чтобы не искажалась форма спектров) и высокоточной. Разработанный в ИОФАН РАН многокомпонентный лазерный газоанализатор включает высокочувствительную систему регистрации, которая способна анализировать лазерные спектры пропускания молекул при длительности лазерных импульсов до 10 миллисекунд и высокой скорости перестройки полупроводниковых лазеров: 10² – 10⁴ см⁻¹/с, обеспечивающей быстродействие установки. При этом регистрируются не менее 4000 – 6000 точек (измерений) на спектр. В сложных по составу средах система также обеспечивает высокую селективность метода, позволяющую чётко разделять спектры различных молекул-биомаркеров.

Применение оптических газоанализаторов по сравнению с иными типами (электрохимическими, термokatалитическими, полупроводниковыми) имеет преимущество в том, что, прежде всего, отсутствует контакт между загазован-

ной атмосферой и измерительными элементами: сквозь газовую пробу проходит лишь луч света, а излучатель и фотоприёмник защищены прозрачными окнами из химически стойкого стекла. Поэтому для оптических газоанализаторов безопасны химически агрессивные вещества и соединения (хлор, сера, фосфор, фтор, аммиак, окислы азота, тетраэтилсвинец), выводящие из строя газоанализаторы, в основе действия которых лежат химические реакции. С помощью таких сенсоров возможны измерения вплоть до 100 % концентрации определяемого газа, причём, время восстановления после перегрузки определяется только временем обновления содержимого газовой камеры.

С другой стороны, из всех вышеперечисленных способов определения газов, сопровождающих патологическое состояние пациента, и базирующихся на применении определенного типа сенсоров, наиболее оптимальным может оказаться применение полупроводниковых сенсоров. Это связано с тем, что существующий уровень микроэлектроники позволяет в одном технологическом цикле изготовить интеллектуальный сенсор, т. е. на одной подложке формируется матрица селективно чувствительных датчиков и устройство обработки сигналов.

Тонкопленочные сенсоры наиболее технологичны, их можно изготавливать путем напыления тонких пленок оксидов металлов [8]. Совместимость с современной микроэлектронной технологией будет обеспечена, если получать сенсорные слои разнообразными методами реактивного (в кислородсодержащей среде) распыления (магнетронного, ионно-лучевого, ионно-плазменного и др.) металлов. Такая методика получения сенсорных пленок может быть частью технологического процесса производства полупроводниковых приборов и интегральных схем. При этом все элементы датчика газов наносятся на окисленные кремниевые пластины приемами фотолитографии в виде кристаллов размером 1 мм^2 . Из одной стандартной пластины кремния диаметром 76 мм можно сделать более 5000 датчиков. Тонкопленочные сенсоры характеризуются высокой воспроизводимостью параметров и быстродействием, превышающим быстродействие керамических и толстопленочных сенсоров.

Исходя из принципа работы сенсорного слоя, в конструкцию датчика газов следует включить газочувствительный сенсорный элемент с контактами для измерения его сопротивления и нагревательный элемент для создания оптимальных условий измерения концентрации конкретного газа. Очень важны равномерное распределение температуры по поверхности сенсорного слоя, точность задания и поддержания температуры.

При использовании легированной пленки SnO_2 для контроля этанола в воздухе температура T максимальной чувствительности S составляет $\sim 330^\circ\text{C}$. Легирование образца примесью палладия повышает чувствительность пленки в 1.5 раза и снижает температуру максимальной чувствительности до 200°C (рис. 1) из-за проявления каталитических свойств примеси палладия по отношению к реакции взаимодействия водорода с кислородными вакансиями SnO_2 . Подобные результаты получены с использованием пленок SnO_2 , легированных платиной. Снижение температуры максимальной чувствительности в результате легирования пленок почти на 120°C означает, что потребляемую мощность

датчика, изготовленного на основе легированных пленок, можно существенно снизить, а время работы автономного портативного измерителя концентрации газа в воздухе значительно увеличить.

Многообещающим способом улучшить физические и метрологические характеристики газочувствительных пленок может стать изготовление многокомпонентных композиционных материалов на базе двух и даже трех оксидов соответствующих металлов, например, $\text{SnO}_2 + \text{SiO}_2$, $\text{SnO}_2 + \text{In}_2\text{O}_3$, $\text{SnO}_2 + \text{CuO}$, $\text{SnO}_2 + \text{TiO}_2$ и т. п. В зависимости от соотношения разных оксидов в матрице можно варьировать чувствительность и избирательность пленок к различным газам в широких пределах.

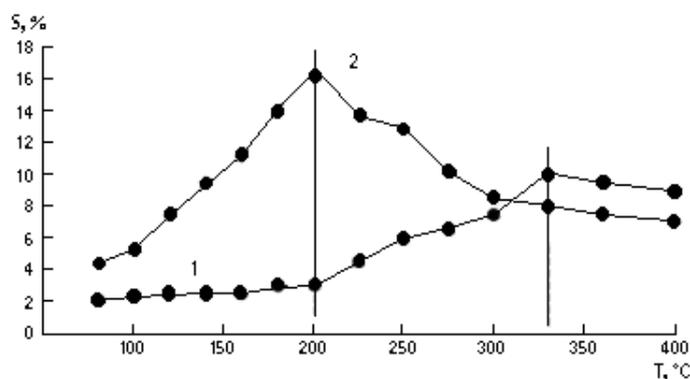


РИС. 1. Температурная зависимость газовой чувствительности пленки SnO_2 к этанолу с концентрацией в воздухе ~ 1000 ppm: 1 — нелегированная пленка SnO_2 ; 2 — пленка SnO_2 , легированная Pd до 3.0 % об.

Возможный вариант конструкции датчика газов, изготовленный по микроэлектронной технологии, показан на рис. 2. Датчик размещается на пластине Si, покрытой изолирующим слоем SiO_2 . Все контакты изготавливаются из платины; конструкция нагревателя обеспечивает однородность температуры на сенсорных элементах в пределах ± 2 °C (при 250 °C). Один из сенсорных элементов (SnO_2) закрывается газонепроницаемым слоем (например, SiO_2) и служит элементом сравнения — включается со вторым измерительным элементом в мостовую схему. В зависимости от вида легирующей примеси в сенсорном слое можно сделать датчики для контроля различных газов. Для уменьшения мощности, потребляемой при нагревании чувствительного элемента, с помощью анизотропного травления кремния изготавливают тонкие (~ 10 мкм) мембраны, на которые напыляют газочувствительные слои. Таким образом удается снизить энергопотребление сенсора до десятков милливольт, что значительно продлевает срок службы датчика с автономным электропитанием.

Поскольку технологию изготовления сенсорных слоев можно совместить с микроэлектронной технологией, был разработан ряд химически чувствительных полупроводниковых приборов: диодов Шоттки с газочувствительными

ми слоями, полевых транзисторов с палладиевым затвором и газочувствительным диэлектриком, а также других комбинированных приборов. Комбинация сенсорных слоев с полупроводниковым транзистором позволяет усиливать сигнал при наличии газа непосредственно в самом датчике. К сожалению, результаты этих исследований еще не нашли широкого практического применения, но перспективы их несомненны.

Используя набор датчиков, чувствительных к различным газам, можно изготовить подобие искусственного носа, обнаруживающего целую гамму запахов. Уже есть образцы таких приборов, используемых для оценки качества пищевых продуктов по их запаху.

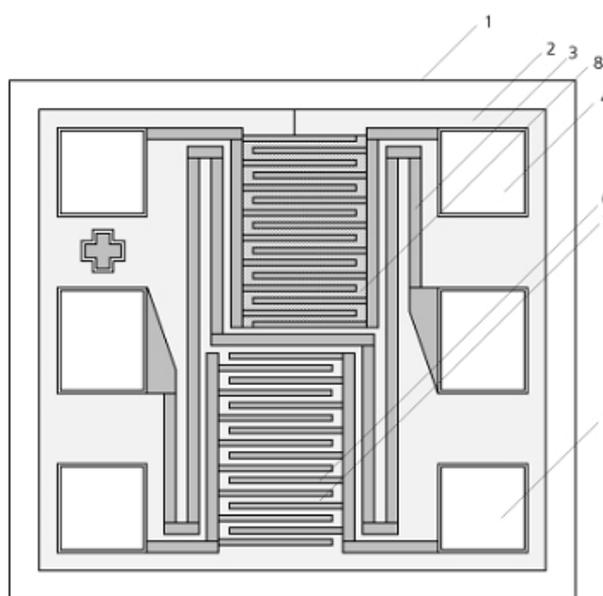


РИС. 2. Топология кристалла датчика газов размером $1 \times 1 \text{ мм}^2$: 1 — пластина кремния; 2 — слой SiO_2 ; 3 — тонкопленочный платиновый нагреватель; 4 и 5 — контактные площадки; 6 — токосъемные контакты датчика; 7 — слой SnO_2 ; 8 — газонепроницаемый маскирующий слой

Очень перспективна разработка новых конструкций и приборов, сочетающих газочувствительные функции с возможностями полупроводниковых приборов и интегральных схем. Начаты исследования по использованию в газовой сенсорике квантово-размерных эффектов и новых технологий (микросистемная техника, молекулярно-лучевая эпитаксия, лазерная обработка, импульсный отжиг и т. п.). Крайне важно решить проблему экономичности, удобства и простоты использования как индивидуальных, так и групповых средств обнаружения вредных газов в воздухе. Принципиально новый подход к решению задачи создания «электронного носа» стал возможен благодаря применению полупроводниковых мульти-сенсоров и средств вычис-

лительной техники, обеспечивающих в реальном времени обработку многопараметрической информации от матрицы относительно неселективных сенсоров [9].

Идея мультисенсорного подхода оказалась достаточно плодотворной. В настоящее время ряд зарубежных компаний сделали серьезные заявки на использование разработанных искусственных аналитических систем для применения в

медицине, пищевой промышленности, для мониторинга окружающей среды, в системах безопасности и криминалистике.

Разработка и создание датчика мультисенсорного типа стало значительным прорывом в области газочувствительной аппаратуры. В силу необходимости создания недорогой многоэлементной матрицы, наиболее практически реальными являются полупроводниковые датчики, а единственным методом их создания остаются интегральные микроэлектронные технологии. Среди полупроводниковых датчиков предпочтительными остаются металлооксидные датчики, принцип действия которых основан на изменении проводимости широкозонных полупроводников на основе оксидов олова, цинка, титана, вольфрама, индия и иридия, легированных металлами с каталитическими свойствами (палладий, платина) при повышенной температуре в присутствии анализируемых газов.

Производство большого количества дешевых и экономичных датчиков газов может создать предпосылки для широкого экологического мониторинга атмосферы вблизи вредных производств и индустриальных центров, в оживленных местах на улицах и в других местах.

Многообещающи перспективы использования датчиков газов в медицине, например, для оценки степени алкогольной интоксикации, при наблюдении и лечении сахарного диабета, для диагностики некоторых других болезней по составу выдыхаемого воздуха и т. п.

1. Лукаш С.И., Войтович И.Д., Алерс Х. Особенности работы матричных полупроводниковых сенсоров в системе „Электронный нос”. Ч. I // Комп’ютерні засоби, мережі та системи. – 2007. – № 6. – С. 81–88.
2. Скрупский В.А. Химия и жизнь – XXI век. <http://www.chem.msu.su/rus/journals/chemlife/2000/vidoch.html>
3. Лев Н.С. Патогенетическая роль оксида азота при бронхиальной астме. <http://nature.web.ru/db/msg.html?mid=1172543>
4. <http://tavlada.ru/encyclopedia.aspx?id=167>
5. Оксид азота в выдыхаемом воздухе: клинико-функциональные параллели при бронхиальной астме у детей. <http://www.mmm.spb.ru/Allergology/2006/2/Art8.php>
6. Малышев И.Ю., Манухина Е.Б. Описание изобретения к патенту РФ № 2143689 от 1999.12.27 «Способ определения состояния сердечно-сосудистой и дыхательной систем на основе анализа оксида азота в выдыхаемом воздухе». http://www.ntpo.com/patents_medicine/medicine16/medicine_84.shtml
7. Степанов Е.В. Методы высокочувствительного газового анализа молекул-биомаркеров в исследованиях выдыхаемого воздуха // Тр. Ит-та общей физики РАН. – 2005. – 61. – С. 5–47.
8. Рембеза С.И. Нужен ли человечеству искусственный нос? // Природа. – 2005. – № 2. – С. 2–12.
9. Алтухов А.А., Митягин А.Ю., Шустров А.В. Детектирующие малогабаритные устройства типа «электронный нос» для обнаружения и распознавания запахов // Chip News Украина. – 2008. – № 4(74). – С. 40–44.

Получено 23.06.2008