

**МИКРОЭЛЕКТРОНИКА
МЕДИЦИНА**

УДК 577:54:53

Академик В. М. Арутюнян

**Медицинская диагностика с использованием
микроэлектронных полупроводниковых газовых сенсоров**

(Представлено 7/VII 2019)

Ключевые слова: *полупроводниковый газовый сенсор, выделяемый воздух, диагноз, детектор.*

Еще в 1784 г. Антуан Лавуазье писал, что из всех явлений жизни нет более поразительного и более заслуживающего внимания физиков и физиологов, чем явления, сопровождающие дыхание [1]. Сегодня врач не только опрашивает и осматривает пациента, но и направляет его в лабораторию – сдать анализы крови, мочи, выполнить электрокардиограмму и т.д. Но до сих пор в обычных поликлиниках и больницах никто не направляет больных на анализ выдыхаемого воздуха. Между тем одно из важнейших направлений современной медицины – неинвазивная диагностика больного, в основе которой лежит анализ выдыхаемого им воздуха в специальное устройство. Речь идет о самом выдыхаемом воздухе (ВВ), его химическом составе и летучих веществах, выделяемых из организма человека через легкие. Надо только сделать выдох и через несколько секунд или минут получить результаты анализа. Перспективность неинвазивного направления в диагностике заболеваний очевидна – нет неприятных ощущений, обеспечена полная безопасность от заражения вирусным гепатитом, СПИДом и другими инфекциями.

В зависимости от уровня основного обмена человек выделяет через легкие в среднем около 5-18 л угарного газа СО и 50 г воды в час. А с ними – огромное количество микропримесей летучих соединений, т.е. образуется многокомпонентная газовая смесь, которая скапливается сначала в альвеолах легких. Надо искать причину этого либо в поступающих продуктах питания (источниках образования летучих веществ), либо во внутренних органах, либо в крови, сосудах, поте и моче. По результатам исследования выдыхаемых человеком летучих веществ можно судить о характере питания – достаточности углеводов, избытке жиров и алкоголя. По

избытку или недостатку какого-либо химического компонента в спектре - дышаемого воздуха можно предположить также наследственную ферментопатию и наличие различных заболеваний. Благодаря большой поверхности легких летучие вещества (этанол, аммиак, ацетон и др.) очень быстро переходят из кровяного русла во внешнюю среду с выдыхаемым воздухом. Именно смесь различных молекул, выделяемых человеком, и составляет индивидуальный, неповторимый запах пациента. В целом ряде случаев этот запах позволяет сразу же поставить правильный диагноз. Сладковатый “печеночный запах” ВВ обусловлен нарушением обмена ароматических соединений и накоплением продукта превращения метионина – метилмеркаптана. Этот запах сырой печени часто преследует больных раком поджелудочной железы и может быть одним из первых симптомов этого недуга. Запах аммиака в ВВ характерен при заболеваниях почек и уремии, “мышинный запах” – у больных наследственной фенилкетонурией, запах сиропа – при нарушении метаболизма жирных кислот и накоплении кетокислот и аминокислот в крови и моче, запах ацетона – у больных сахарным диабетом. Резкий специфический запах изо рта – симптом ряда заболеваний полости рта и желудка (стоматит, пародонтоз, гастрит, язвенная болезнь и рак желудка). При сердечно-легочной недостаточности от больных часто исходит неприятный кисловатый запах недоокисленных продуктов обмена, связанный с неполным сгоранием белков, жиров и углеводов в печени. Необычный постоянный запах – это грозный симптом растущей опухоли передних отделов мозга. При инсульте с неблагоприятным исходом у больных выделяется намного меньше ацетона, чем у здоровых людей. В то же время диабетиков, также впавшие в кому, выдыхают в десятки и сотни раз больше ацетона, чем здоровые. У больных сахарным диабетом, сердечно-сосудистой патологией, у детей с бронхиальной астмой, диатезом, у беременных женщин при токсикозах первой половины беременности содержание ацетона и этанола значительно отличается от здоровых лиц. Заметим также, что с помощью полупроводниковых сенсоров можно с успехом распознавать вещества без запаха, как, например, окись углерода (угарный газ) или углекислый газ.

Конечно же, возможности физико-химических исследований газовой фазы не ограничиваются анализом ВВ. Можно собирать и изучать пробы внутренних полостных газов: из разных участков бронхов при бронхоскопии, из желудка при гастроскопии, из толстой кишки при колоноскопии, из мочевого пузыря при цистоскопии, из полости матки при гистероскопии. Сегодня речь идет о возможности разработки индивидуального метаболического профиля больного.

В таблице приведены данные о возможностях наблюдения различных болезней при выделении конкретных газов. Естественно, собранный в таблице материал не претендует на полноту. В частности, в ее основе лежат результаты, приведенные в работах [2-22].

Помимо вышеизложенного анализ дыхания позволяет обнаружить (диагностировать) рак молочной железы, желудка, легких, яичников, рев-

матоидные заболевания, острый инфаркт миокарда, болезни десен, кариес, бактериальный дисбаланс на языке, ретинированные зубы мудрости, обезвоживание, апноэ сна, гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь, язву желудка и двенадцатиперстной кишки и др.

ГАЗЫ	Газообразные молекулы в выдохе человека и их диагностическая значимость
Оксид азота (NO)	Болезни органов дыхания (астма, хроническая обструктивная болезнь легких (COPD), инфекция верхних дыхательных путей и др.), ринит, болезни органов пищеварения (воспалительные процессы в желудке (гастрит, гепатит, колит), в том числе инфекция <i>Helicobacter pylori</i> , рак органов пищеварения), гипертермия, тяжелый сепсис
Моноксид углерода (CO)	Анемии (гемолитическая, сидеробластическая, серповидноклеточная), карбоксигемоглобинемия при остром и хроническом облучении, длительное пребывание при повышенном содержании O ₂ , гипербилирубинемия новорожденных, окислительный стресс, гематомы, гемоглобинурия, преэклампсия, инфекции, талассемия, болезни органов дыхания (астма, инфекции, инфекция дыхательных путей, воспаление легкого, пневмония легкого)
Аммиак (NH ₃)	Болезни почек и печени (почечная недостаточность: при нефритах, гипертонической болезни, атеросклерозе почечных артерий, токсикозе и нефропатии беременных, токсических поражениях почек, недостаточность печени при желтухах, гепатитах, циррозе печени, токсическом гепатите), острая и хроническая лучевая болезнь, метаболизм моноаминов в легких
Водород (H ₂)	Болезни органов пищеварения (расстройства пищеварения младенцев, расстройства желудочно-кишечного тракта, анаэробные бактерии в толстой кишке, мальабсорбция углеводов)
Перекись водорода H ₂ O ₂	Болезни органов дыхания (астма, хроническая обструктивная болезнь легких (COPD), рак легкого, ослабленная дыхательная функция легких и др.), острая и хроническая лучевая болезнь, диабет
Метан (CH ₄)	Расстройства желудочно-кишечного тракта (мальабсорбция углеводов)
CS ₂ и пентан	Фактор риска при заболеваниях коронарных артерий, шизофрении
Этилен (C ₂ H ₄)	Окислительный стресс, перекисное окисление липидов внутренних органов, острый инфаркт миокарда, разрушения, вызываемые свободными радикалами
Этан (C ₂ H ₆) и пентан	Перекисное окисление липидов при пересадке печени, маркер перекисного окисления липидов, шизофрения
Метанол	Заболевания центральной нервной системы
Этанол	Диабет

Ацетон C ₆ H ₆ O	Алкоголизм, функция поджелудочной железы при остром деструктивном панкреатите и диетическом разбалансе, тяжёлая сердечная недостаточность, рак лёгкого, диабет
Пентан и его производные	Рак груди, острый инфаркт миокарда, отторжение титрованного сердца, ревматоидный артрит, обострение бронхиальной астмы
Изотопические модификации CO ₂	Инфицирование бактерией <i>Helicobacter pylori</i> , прохождение пищи через желудочно-кишечный тракт, избыточный рост бактерий, дисфункции поджелудочной железы, усвоение лактозы, малабсорбция, дисфункция печени, в т.ч. цирроз, метаболизм желчи, метаболизм глюкозы
Пары мочи	Гастроэнтерология
Алканы (гексан и др.)	Рак лёгкого, туберкулез

Качественный прорыв в изучении состава ВВ был сделан только в начале XX в., когда стали применять масс-спектрографию (МС) и хроматографию. Возрождение хроматографии связано с именами английских ученых Арчера Мартина и Ричарда Синга, которые в 1941 г. разработали метод распределительной хроматографии, за что им в 1952 г. была присуждена Нобелевская премия в области химии [6]. С середины XX в. и до наших дней хроматография и масс-спектрография являются одними из наиболее широко применяемых аналитических методов для изучения ВВ. Этими методами в ВВ было определено около 400 летучих метаболитов, многие из которых используются как маркеры воспаления; определены их специфичность и чувствительность для диагностики многих заболеваний. Помимо хроматографии и масс-спектрографии применяются радиоиммунный и иммуноферментный анализы, спектрофотометрия, флюорометрический и хемилюминисцентный методы, изучаются протеиновая матрица и фактор некроза опухоли и т.п. В медицине при изучении газообмена для измерения концентрации углекислого газа, кислорода и азота во вдыхаемой и выдыхаемой газовой смеси для исследования газов крови и для измерения концентрации газа-индикатора в искусственно создаваемой смеси при определении ряда параметров дыхания используются газоанализаторы (приборы для измерения концентрации газа в газовой смеси). В последние годы в медицине используются ионные и протонные масс-спектроскопические методы и газовая хроматография, но такая аппаратура дорога и громоздка.

Предложены варианты использования полупроводниковых газовых сенсоров для детектирования выделяемых у больных концентраций детектируемого газа (например, ацетона при диабете). Определение концентрации химических соединений в ВВ с использованием газовых сенсоров позволит уже на ранних стадиях диагностировать заболевание и даст возможность контроля за лечением. ВВ помимо азота, кислорода и водяных паров содержит у больного человека различные газы. Только на лечение галитоза в США и Европе расходуются миллиарды долларов. По concentra-

ции ацетона и величине проходящего через полупроводниковый сенсор тока или электрического напряжения, например, можно судить о степени заболевания диабетом, об острой сердечной недостаточности, раке легкого; перекись водорода и окись азота указывают на астму и другие легочные заболевания, рак органов пищеварения; аммиак и сероводород – на гепатит и цирроз печени; водород и метан – на ряд заболеваний пищеварительной системы и др.

Разумеется, за рубежом начаты интенсивные работы по созданию соответствующей новой малогабаритной аппаратуры с использованием полупроводниковых газовых сенсоров. Известные нам первые измерители ВВ очень дороги. Так, например, стоимость немецких измерителей концентрации окиси азота, углерода и алкоголя составляет 2.8 млн., 465 тыс. и 346 тыс. драмов, соответственно, что препятствует их массовому использованию в медицинских учреждениях и лабораториях. Стоимость одного сенсора ацетона, производимого в Китае, составляет 42 800 драмов, что значительно дороже стоимости соответствующего сенсора, разработанного в ЕГУ. Между тем заметим, что в Ереванском государственном университете (кафедра физики полупроводников и микроэлектроники и научный центр полупроводниковых приборов и наноэлектроники) в результате многолетних исследований разработаны полупроводниковые сенсоры различных газов [23-42]. Эти сенсоры чувствительны к парам ацетона, аммиака, окислов азота, изобутана, сероводорода, водорода, различных спиртов, толуола, горючих газов, пероксида водорода, пропана, пропилен гликоля, формальдегида, диметилформамида, дихлорэтана, газolina, угарного газа и к дыму, возникающему на ранних стадиях пожара. В рамках гранта НАТО разработаны малогабаритные полупроводниковые сенсоры нервно-паралитических газов химического оружия (зарина, иприта). Успешные испытания таких сенсоров проведены в Военной академии Чехии. Разумеется, есть информация и о коммерческих сенсорах газов (кроме сенсоров военных, ядовитых и ряда промышленных газов), выпускаемых в США, Японии, Китае, России и Германии. Но заметим, что сенсоры, разработанные в ЕГУ, стабильны во времени, меньшего объема, значительно дешевле их и легко совместимы с интегральными схемами. На рис. 1-3 показаны наши малогабаритные детекторы спиртов и водорода.



Рис. 1. Детектор газов на микроэлектронных схемах [41].



Рис. 2. Детектор водорода [23].



Рис. 3. Детектор газа на программируемой плате Arduino Nano.

На рис. 3 продемонстрирована возможность реализации такого детектора с использованием программируемой платы с собственным процессором и памятью Arduino Nano. На плате имеется пара десятков контактов, к которым можно подключить не только всевозможные компоненты: дисплеи, светодиодные лампы (LED), датчики, моторы, роутеры, магнитные замки и т.п., но и ряд химических газовых сенсоров, разработанных нами. В процессор Arduino можно загрузить программу, которая будет управлять всеми этими устройствами по заданному алгоритму, т.е. плату Arduino можно программировать. Плата Arduino обеспечивает расширяемость и возможность автоматизировать некоторые действия. Нами выбрана плата Arduino Nano. Это дает возможность реализации электронного носа, позволяющего детектировать несколько болезней. Примечательно, что в качестве газового датчика могут быть использованы как сенсоры, предложенные в центре полупроводниковых приборов и нанотехнологий ЕГУ, так и любые другие, например, китайские газовые датчики. Кроме платы Arduino и газового сенсора нам понадобились сигнализационная система, сервопривод, который будет имитировать клапан, и реле. Мы добавили также две кнопки – первую для включения и отключения системы, а вторую – для включения и отключения сервопривода. Всю систему питают шесть пальчиковых батареек или АС-ДС адаптер. На рис. 4 показан разработанный нами прибор, позволяющий измерять одновременно три газа – метан, угарный газ и водород [42].

На основе имеющихся в ЕГУ сенсоров нами уже разрабатываются тестеры нескольких заболеваний и газов для медицинского применения с использованием ВВ. В настоящее время ведутся работы по созданию приборов с дисплеями, показания степени заболевания которых должны быть тщательно установлены с участием и помощью медиков.



Рис. 4. Электронный нос.

Заключение. Создание малогабаритных электронных приборов с использованием достижений современной микроэлектроники, способных распознавать малые концентрации выдыхаемого воздуха, является в наше время одной из важнейших задач медицины, физики и электроники. Выше кратко изложены достижения, идеи и разработки в области современных малогабаритных приборов выдыхаемого воздуха. При выборе необходимых сенсоров и подключении к исследованиям медиков различных специальностей в краткие сроки можно провести необходимые опытно-конструкторские работы и организовать массовое производство в Армении соответствующей недорогой современной медицинской аппаратуры, позволяющей распознавать малые концентрации выдыхаемого воздуха.

Ереванский государственный университет
e-mail: kisahar@ysu.am

Академик В. М. Арутюнян

Медицинская диагностика с использованием микроэлектронных полупроводниковых газовых сенсоров

Создание малогабаритных электронных приборов для медицинской диагностики с использованием достижений современной микроэлектроники в области создания полупроводниковых газовых сенсоров, способных распознавать малые концентрации выдыхаемого воздуха, является в наше время одной из важнейших задач медицины, физики и электроники. В работе кратко изложены достижения и идеи проведения анализа выдыхаемого воздуха и соответствующие разработки в области современных малогабаритных приборов для такого анализа. В ЕГУ разработан и всесторонне исследован целый ряд таких сенсоров. При их выборе и подключении к исследованиям медиков различных специальностей в краткие сроки можно провести соответствующие опытно-конструкторские работы.

Ակադեմիկոս Վ. Մ. Հարությունյան

**Բժշկական ախտորոշում միկրոէլեկտրոնային
կիսահաղորդչային գազային սենսորներով**

Բժշկական ախտորոշման համար փոքրածավալ էլեկտրոնային սարքերի ստեղծումը, օգտագործելով ժամանակակից միկրոէլեկտրոնիկայի ձեռքբերումները կիսահաղորդչային գազային սենսորների ստեղծման բնագավառում, որոնք կարող են ճա-

նաչել արտաշնչվող օդի փոքր կոնցենտրացիաները, ժամանակակից բժշկության, ֆիզիկայի և էլեկտրոնիկայի կարևորագույն խնդիրներից մեկն է: Աշխատանքում ամփոփված են հիվանդների կողմից արտաշնչված օդի վերլուծության ձեռքբերումներն ու գաղափարները և համապատասխան զարգացումները նման վերլուծության համար ժամանակակից փոքրածավալ սարքերի ոլորտում: ԵՊՀ-ում մշակվել և համակողմանիորեն ուսումնասիրվել են նման սենսորների մի շարք տեսակներ, որոնք ընտրելիս և տարբեր մասնագիտությունների բժիշկների հետազոտություններին կարճ ժամանակում հնարավոր կլինի իրականացնել համապատասխան փորձակոնստրուկտորական աշխատանք:

Academician V. M. Aroutiounian

Medical Diagnostics Using Microelectronic Semiconductor Gas Sensors

Creation of small-sized electronic devices for medical diagnostics using the achievements of modern microelectronics in the field of semiconductor gas sensors capable of recognizing small concentrations of exhaled air is one of the most important tasks of modern medicine, physics and electronics. The paper summarizes the achievements and ideas of the analysis of exhaled air and the corresponding developments in the field of modern small-sized devices for such analysis. A number of such sensors have been developed and comprehensively studied at YSU. It is possible to carry out the relevant research and development work in a short time choosing and connecting to the research of physicians of various specialties.

Литература

1. *Лавуазье А.* <http://www.krugosvet.ru/enc/naukaiJehnika/himiya/LAVUAZEANTUANLORAN.html>.
2. *Степанов Е. В.* – Тр. Ин-та общей физики РАН. 2005. С. 5-46.
3. *Лукаш С. И.* – Компьютерные системы (Украина). 2010. № 9. С. 62-71.
4. *Pal R. B., Gurung A., Bhutia S. D. et al.* – Asian Journal of Biomedical and Pharmaceutical Sciences. 2013. № 3. P. 1-5.
5. *Dweik R. A., Amann A.* – J. Breath Res. 2008. № 2. P. 11.
6. *Климанов И. А.* – Пульмонология. 2009. № 2. С. 113-119.
7. *Агейкин А. В., Пронин И. А.* – Молодой ученый. 2014. № 12. С. 383-384.
8. *Nagaraja C., Shashibhushan B. L., Asif M. et al.* – Lung India. 2012. V. 29(2). P. 123-127.
9. *Narjinary M. Sen P., Pal M.* – Materials and Design. 2017. V. 115. P. 158-164.
10. *Thati A., Biswas A., Roy Sh. et al.* – Int. Journal smart sensing intelligent systems. 2015. V. 8(2). P. 1244-1260.
11. *Saasa V., Malwela T., Beukes M. et al.* – Diagnostics. 2018. 8. P.12-29.
12. *Lin T., Lv X., Hu Z. et al.* – Sensors. 2019. V. 19. P. 233-265.
13. *Di Natale C., Paolesse R., Martinelli E., Capuano R.* – Analytica Chimica Acta. 2014. V. 824. P. 1-17.
14. *Romero-Ben E.* – Int. Journal of Nanomedicine. 2019. V. 4. P. 3245-3263.
15. *Ghoshal S., Mitra D., Roy S.* – Sensors and Transducers J. 2010. V. 113(2). P. 1-17.
16. *Hill D., Binions R.* – Int. Journal smart sensing intelligent systems. 2012. V. 5(2). P. 401-440.
17. *Nasiri N. I., Clarke C.* – Sensors. 2019. V. 19. P. 462-478.

18. *Cao F., Li C., Li M. et al.* – Micro and Nano Letters. 2018. V. 13(6). P. 779-783.
19. *Gonzales W. V., Mobashsher A. T., Abbosh A.* – Sensors. 2019. V. 19. P. 800-845.
20. *Kien N., Hung C. M., Ngoc T. M. et al.* – Sensors and Actuators. 2017. B253. P.156-163.
21. *Güntner A. T., Righettoni M., Sotiris P. E.* – Sensors and Actuators. 2016. B223. P. 266-273.
22. *Jornet N., Martíneza B., Cassi J. C. J. et al.* – Sensors & Actuators B. Chemical. 2019. V. 287. P. 380-389.
23. *Aroutiounian V. M.* – In: Dekker Encyclopedia of Nano-science and Nanotechnology, 2nd edn. 2012. Taylor and Francis. USA. P. 1-10.
24. *Aroutiounian V. M., Arakelyan V. M., Khachaturyan E. A. et al.* – Sensors and Actuators B. 2012. V. 173. P. 890-896.
25. *Aroutiounian V. M., Adamyan A. Z., Adamyan Z. N. et al.* – Sensors and Actuators B. 2013. V. 177. P. 308-315.
26. *Aroutiounian V. M.* – In: Semiconductor gas sensors, Woodhead Publishing Series in Electronic and Optical Materials. 2013. N 38. Chapter 12. P. 408-430.
27. *Aroutiounian V., Adamyan Z., Sayunts A. Khachaturyan E. et al.* – Int. Journal of Emerging Trends in Science and Technology (IJETST). 2014. 1(8). P. 1309-1319.
28. *Aroutiounian V. M., Arakelyan V. M., Shahnazaryan G. E. et al.* – Advances in Nano Research. 2015. 3(1). P. 1-11
29. *Aroutiounian V. M.* – Lithuanian J. of Physics. 2015. V. 55(4). P. 319–329.
30. *Aroutiounian V. M.* – In: Graphene Science Handbook. Applications and Industrialization. CRC Press Tailor&Francis Group, USA, FL., Boca Raton. 2016. Chapter 20. .P. 299-310.
31. *Aroutiounian V. M., Zakaryan H.* – Sensors and Transducers. 2017. V. 212(5). P. 50-56.
32. *Aroutiounian V., Arakelyan V., Aleksanyan M. et al.* – Sensors & Transducers. 2017. V. 213(6). P. 46-53.
33. *Aroutiounian V., Adamyan Z., Sayunts A. et al.* – Sensors & Transducers. 2017. V. 213(6). P. 38-45.
34. *Aroutiounian V. M., Arakelyan V.M., Aleksanyan M. et al.* – Armenian Journal of Physics. 2017. V. 10(3). P. 122-127.
35. *Aroutiounian V. M.* – Sensors and Transducers. 2018. V. 223(7). P. 9-21.
36. *Aroutiounian V. M.* – International Scientific Journal for Alternative Energy and Ecology. 2018. V. 249-251. № 36. P. 31-41.
37. *Aroutiounian V., Adamyan Z., Sayunts A. et al.* – Sens. Sens. Syst. 2018. V. 7. P. 31-41
38. *Aroutiounian V., Arakelyan V., Aleksanyan M. et al.* – Sens. Sens. Syst. 2018. V. 7. P. 281-288.
39. *Aroutiounian V., Adamyan Z., Sayunts A. et al.* – Sensors & Transducers. 2019. V. 229(1). P. 18-23.
40. *Aroutiounian V., Arakelyan V., Aleksanyan M. et al.* – Sensors and Transducers. 2019. V. 229(1). P. 24-31.
41. *Aroutiounian V., Kirakosyan V.* – Armenian Journal of Physics. 2018. V. 11(3). P. 160-165.
42. *Aroutiounian V., Pokhsranyan D., Chilingaryan H.* – Armenian Journal of Physics. 2010. V. 3(1). P. 78–81.