

КОМП'ЮТЕРНІ ЗАСОБИ, МЕРЕЖІ ТА СИСТЕМИ

S.I. Lukash

PROBLEMS OF DIAGNOSTICS OF SOME DISEASES ON EXHALED AIR

An overview of the methods of high sensitive gas analysis of the molecular biomarkers in exhaled air is presented. A specific of the exhaled air chemical content studies at the level of micro concentrations as well as general demands to the applied instrumental approach are discussed.

Key words: biomarkers, exhaled air, sensors.

Розглянуто методи аналізу повітря, що видихає людина, на вміст маркерних газів та обговорюються шляхи апаратного вирішення проблеми.

Ключові слова: маркерні гази, діагностика, сенсори.

Рассмотрены методы анализа выдыхаемого человеком воздуха на наличие маркерных газов и обсуждаются пути аппаратного решения проблемы.

Ключевые слова: маркерные газы, диагностика, сенсоры.

© С.И. Лукаш, 2010

УДК 681.3: 591.3

С.И. ЛУКАШ

ПРОБЛЕМЫ ДИАГНОСТИКИ НЕКОТОРЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПО ВЫДЫХАЕМОМУ ВОЗДУХУ

Введение. Повышение эффективности диагностики заболеваний за счет использования широкого круга аппаратуры, методов, более полного и разностороннего анализа признаков является актуальным направлением в медицине.

Анализ выдыхаемого пациентом воздуха относится к неинвазивным методам диагностики пациентов, что и вызывает повышенный интерес.

Известно [1], что одним из важнейших факторов существования живых организмов является их газообмен с окружающей средой. Его основу составляют поглощение кислорода и выделение паров воды и углекислого газа, происходящие при внешнем дыхании и обусловленные в основном энергозатратами организма. Эти процессы настолько интенсивны, что изменения концентрации O_2 и CO_2 вследствие дыхания достигают нескольких процентов ($> 3\%$) от суммарного состава выдыхаемого воздуха.

Эти и другие достаточно легкие газообразные соединения, которые в гораздо меньших количествах образуются в организме, присутствуют в выдыхаемом воздухе в виде следов (концентрация менее $10^{-6}\%$) и являются признаками или маркерами протекающих биохимических процессов.

Данные о выделении таких веществ и их концентрация являются ценными для диагностики некоторых заболеваний. Перечень заболеваний и сопутствующие газы в выдыхаемом воздухе приведены в табл. 1 [2].

ТАБЛИЦА 1. Заболевания и сопутствующие им газы в выдохе человека

Заболевания	Маркерный газ	Концентрация
Инфицирование бактерией <i>Helicobacter pylori</i> ; прохождение пищи через желудочно-кишечный тракт; дисфункция печени, в том числе цирроз; избыточный рост бактерий; дисфункции поджелудочной железы; метаболизм желчи; метаболизм глюкозы	Диоксид углерода (CO ₂)	> 4 %
Анемии (гемолитическая, сидеробластическая, серповидноклеточная); гематомы, гемоглобинурия, инфекции; инфекция дыхательных путей; астма	Монооксид углерода (CO)	> 2 %
Хроническая обструктивная болезнь легких; астма; инфекция верхних дыхательных путей; ринит; воспалительные процессы в желудке (гастрит), в том числе инфекция <i>Helicobacter pylori</i> ; рак органов пищеварения; тяжелый сепсис; хронические инфекционные воспалительные процессы (гастрит, гепатит, колит)	Оксид азота (NO)	10 – 100 ppb
Функция поджелудочной железы при остром деструктивном панкреатите и диетическом разбалансе; тяжелая сердечная недостаточность; рак легкого	Ацетон (C ₃ H ₆ O)	4 – 20 ppm
Заболевания центральной нервной системы; сахарный диабет; алкоголизм	Метанол Этанол Ацетальдегид	> 500 ppm 4 – 20 ppm
Почечная недостаточность: при нефритах, гипертонической болезни, атеросклерозе почечных артерий, токсикозе, токсических поражениях почек; недостаточность печени при желтухах, гепатитах, циррозе печени, токсическом гепатите; рак легкого	Аммиак (NH ₃)	> 1 ppm
Расстройства желудочно-кишечного тракта	Метан (CH ₄)	> 5 %

Примечание: ppm, ppb – одна молекула на миллион или миллиард молекул воздуха соответственно.

Основной причиной всех болезней органов становится нарушение процессов метаболизма. Нарушается газообмен между организмом и окружающей средой, который состоит из трех следующих этапов [3]:

- вентиляция – поступление воздуха по воздухоносным путям в альвеолы во время вдоха и его удаление во время выдоха;
- диффузия или проникновение кислорода и углекислого газа через альвеоларно-капиллярную мембрану из альвеол в легочные капилляры и обратно;
- перфузия – доставка крови, обогащенной кислородом, по легочным артериям, распределение ее по капиллярам и удаление из них крови, богатой угле-

кислым газом, в обратном направлении по легочным венам.

Из вышеприведенного следует, что в выдыхаемом воздухе проявляется результат изменений в любом из звеньев, чему в той или иной степени способствует нарушение защитных механизмов иммунной системы.

Рассмотрим некоторые методы и аппаратуру, используемые для обнаружения маркерных газов, выделение которых связано с заболеваниями.

Маркерные газы, их свойства и особенности.

Диоксид углерода CO_2 . В нормальных условиях в составе вдыхаемого воздуха содержится $\text{O}_2 = 20,93\%$ и $\text{CO}_2 = 0,03\%$, а в выдыхаемом воздухе $\text{O}_2 = 16\%$ и $\text{CO}_2 = 4,5\%$. Накопление экспериментального материала и дальнейший прогресс науки показал, что содержание углекислого газа в крови в определенном количестве улучшает усвоение кислорода организмом. Оптимальная концентрация: $6 - 8\%$, при дальнейшем её повышении усвоение кислорода начинает снижаться. При недостаточной концентрации углекислого газа в крови, кислород излишне прочно связывается с гемоглобином и уже не может в нужный момент "оторваться" от эритроцитов. В этом случае проникновение кислорода в клетки тканей из крови уменьшается в несколько раз. Клетки начинают испытывать значительный кислородный голод при высокой насыщенности крови кислородом.

Оксид углерода CO бесцветный, практически без запаха, очень ядовитый газ. При попадании в организм он связывается с гемоглобином, содержащимся в эритроцитах крови, с образованием карбоксигемоглобина COHb , имеющего ярко-красную окраску. Это соединение является химически устойчивым; при его образовании гемоглобин не может соединиться с кислородом. Оксид углерода в большом количестве присутствует в каменноугольном газе и в выхлопных газах автомобилей.

В нормальных условиях эндогенная окись углерода образуется в организме в небольших количествах ($0,42 \pm 0,07$) мл/ч. Физиологическая норма концентрации COHb составляет $0,5 - 1,5\%$, у заядлых курильщиков и больных с тяжелыми формами гемолитической анемии и порфирии она может достигать 10% . Особо требуется контроль за концентрацией CO при проведении анестезии по полужакрытому контуру, так как это может затруднить элиминацию CO из организма с последующим его накоплением. Согласно Т.А. Fawcett и соавторы [4], микропризнаки интоксикации окисью углерода могут быть выявлены в случаях, когда концентрация этого газа в дыхательном контуре нарастает со скоростью $600 - 900$ ppm/час. Увеличение концентрации CO более чем на 1500 ppm/час представляет угрозу для жизни пациента.

Оксид азота NO . Еще в 90-е годы было обнаружено, что молекулы NO и CO , которые до того времени рассматривались исключительно как экзогенные соединения с токсическим действием, играют важнейшую роль в жизни организма [5]. Сложность исследования эндогенно-образуемых газообразных молекул связана как с необычным разнообразием биохимических и физиологических процессов, действующих в живом организме, так и с множеством факторов, определяющих специфику их образования и выделения.

Говоря о клеточном метаболизме, нельзя не упомянуть, что по существ-

вующим сегодня представлениям весь набор внутриклеточных сигналов опосредуется так называемыми вторичными биорегуляторами. Доказано, что посредством NO реализуется механизм расширения кровеносных сосудов. Оксид азота, как выдыхаемый газ, отражает состояние дыхательных путей.

Предполагается, что наличие NO в некоторых нервных окончаниях связано с его участием в реализации механизмов восприятия боли и памяти. Окись азота так или иначе участвует в осуществлении реакций воспалительного каскада, механизмах гибели клеток. Пока единственным прямым методом определения NO в тканях является газовая хроматография.

В атмосфере фоновые концентрации изменяются в пределах 0,4 – 9,4 мкг/м³. Типичное содержание диоксида азота в воздухе городов ≈ 20 – 90 мкг/м³, часовые концентрации могут достигать 240 – 850 мкг/м³. Вблизи заводов, производящих азотную кислоту или взрывчатые вещества или вблизи теплоэлектростанций отмечаются очень высокие концентрации. В выдыхаемом воздухе при патологии – на уровне десятков ppb.

Ацетон C₃H₆O. Ацетон – продукт метаболизма свободных жирных кислот. Длительное голодание и декомпенсированный сахарный диабет служат факторами, способствующими повышенному образованию ацетона в организме. Незначительная часть ацетона, поступившего в организм, превращается в оксид углерода, который выделяется с выдыхаемым воздухом. Некоторое количество ацетона выделяется из организма в неизменном виде с выдыхаемым воздухом и через кожу, создавая так называемый слабый запах «кленового сиропа», а некоторое – с мочой. При патологии концентрация ацетона в выдыхаемом воздухе может лежать в пределах 4 – 20 ppm [6].

Этанол C₂H₅OH. Этиловый спирт обладает многообразным фармакологическим и токсическим действием на нервную систему и другие системы организма. Кроме собственных эффектов алкоголя, его потребление может приводить и к потенцированию действия иных химических веществ и соединений, присутствующих в организме. Все это обуславливает чрезвычайную сложность физиологического действия алкоголя, полиморфизм клинических проявлений и поведения индивида при алкогольной интоксикации. Содержание паров алкоголя в выдыхаемом воздухе выражается в миллиграммах на 1 м³ (мг/м³) и с учетом отношения плотностей крови и воздуха может быть ориентировочно выражено в промилле по крови. При этом 0,1 град./₀₀ алкоголя в крови соответствует примерно 45 мг/м³ алкоголя в выдыхаемом воздухе. Следует отметить, что при исследовании выдыхаемого воздуха на алкоголь нередко допускаются ошибки. Чаще всего они обусловлены неточным выполнением методики исследования. В выдыхаемый воздух алкоголь проникает из крови, диффундируя через стенки альвеол. Соотношение концентрации алкоголя в крови и альвеолярном воздухе постоянно, оно определяется разностью плотности сред: крови и воздуха и составляет в среднем 1 : 2200 при колебаниях от 1300 до 3000. Это означает, что в 2200 см³ альвеолярного воздуха содержится такое же количество алкоголя, как и в 1 см³ крови [7].

Способы регистрации состава выдыхаемого воздуха (датчики и аппаратура). Определение микросостава выдыхаемого воздуха относится к числу наиболее сложных аналитических задач [8]. Учитывая это лишь немногие физико-химические методы определения следовых количеств газообразных веществ нашли применение в этой области исследований. Среди них газовая хроматография (ГХ), масс-спектрометрия, совмещенная с газохроматографическим разделением (МС-ГХ), электрохимические сенсоры (ЭХ), полупроводниковые сенсоры (ПС), УФ-хемоллюминесценция (УФХЛ) и ИК-спектроскопия (ИКС). Последняя включает фурье-спектроскопию (ФС), оптоакустическую спектроскопию (ОАС) и лазерную спектроскопию (ЛС). Далее дана краткая характеристика некоторых методов с точки зрения возможности их использования при анализе состава выдыхаемого воздуха.

При расчете состав воздушной газовой смеси принимался близким к составу выдыхаемого воздуха (N_2 – 74 %, O_2 – 18 %, H_2O – 5 %, CO_2 – 3 %), а общее давление – равным 760 мм рт. ст.

Следовые количества постоянно присутствующих в выдыхаемом воздухе газов: оксид и диоксид углерода, оксид азота и пары воды – можно определить в воздухе с помощью ультразвукового детектора, электрохимического детектора, в котором используют реакцию окисления СО на платиновом электроде, аргонного ионизационного детектора, а также с помощью масс-спектрометра, чувствительность которого к оксидам углерода и азота того же порядка, что и к углеводородам.

Выбор метода и аппаратуры должны определяться необходимой точностью измерения, длительностью времени анализа. В соответствии с ГОСТ 12.1.005-88 (01.01.89 с изменениями от 20 июня 2000 г.) при измерениях концентраций вредных газов в воздухе рабочей зоны ниже предельно-допустимой концентрации (ПДК) границы допускаемой абсолютной погрешности измерений должны составлять не более ± 25 % от измеряемой величины при доверительной вероятности 0,95.

Используемые в конкретных исследованиях методы подбираются таким образом, чтобы их аналитические возможности были адекватны решаемой диагностической задаче и ее специфике. Можно выделить несколько методических подходов, часто используемых при анализе состава выдыхаемого воздуха:

- использование накопления и конденсации выдыхаемого воздуха, позволяющих повысить концентрационную чувствительность анализа;
- регистрация процессов в реальном времени и проведение долговременного и непрерывного мониторинга;
- минимизация объема анализируемой пробы воздуха для локализации области продукции исследуемого соединения;
- отбор и анализ многократных проб для определения динамики выделения исследуемого соединения;
- проведение относительных измерений;
- одновременный анализ нескольких соединений.

Основным критерием выбора метода обнаружения и регистрации таких га-

зов является чувствительность датчика и его селективность.

В табл. 2 приведены типичные методы определения некоторых газов, диапазоны измерения концентрации и возникающие в таком методе погрешности [9].

ТАБЛИЦА 2. Диапазон концентрационных измерений датчиков

Газ	Метод, тип датчика	Диапазон измерения	Погрешность	
			абсолютная	относительная
Диоксид углерода CO ₂	Оптический	0 – 5 – 20 об. %	$\pm (0,10 + 0,04C_x)$ об. %	–
Оксид углерода CO	Электрохимический, полупроводниковый	0 – 20 – 120 мг/м ³	± 5 мг/м ³	± 25 %
Диоксид азота NO ₂	Электрохимический	0 – 2 – 20 мг/м ³	$\pm 0,5$ мг/м ³	± 25 %
Ацетон	Электрохимический, полупроводниковый	0 – 2 – 20 мг/м ³	$\pm 0,5$ мг/м ³	± 25 %

Примечание: C_x – измеренное значение концентрации газа.

Выбор детектора принципиально важен для анализа биологических проб. По характеру измеряемого физического параметра методы газового анализа можно разделить на механические, акустические, тепловые, магнитные, оптические, ионизационные, масс-спектрометрические, электрохимические, полупроводниковые.

В электрохимических методах [10] измеряют параметры системы, состоящей из жидкого или твердого электролита, электродов и определяемого компонента газовой смеси или продуктов его реакции с электролитом. Так, потенциометрический метод основан на зависимости потенциала индикаторного электрода от концентрации иона, полученного при растворении определяемого компонента в растворе; амперометрический – на зависимости между током и количеством определяемого компонента, прореагировавшего на индикаторном электроде; кондуктометрический – на измерении электропроводности растворов при поглощении ими определяемого компонента газовой смеси. Электрохимическими методами измеряют содержание примесей SO₂, O₂, H₂S, NH₃, O₃, Cl₂, NO₂. ЭХ анализаторы являются относительно простыми и надежными приборами, идеально подходящими для исследований, требующих компактности и автоном-

ного питания. Поскольку чувствительность этих датчиков не очень велика, то для диагностики состава выдыхаемого воздуха они применяются лишь в некоторых специальных случаях. Серьезным недостатком применения ЭХ-сенсоров является низкая селективность анализа, усугубляющаяся для сложных газовых смесей и в присутствии воды. Для улучшения селективности анализа используются фильтры и ловушки, которые, однако, могут неконтролируемым образом пропускать некоторые газы.

В полупроводниковых методах газового анализа измеряют сопротивление полупроводника (пленки или монокристалла), взаимодействующего с определяемым компонентом газовой смеси. Взаимодействие может состоять, например, в хемосорбции газов поверхностью. В результате адсорбции молекул исследуемого вещества электропроводность чувствительных материалов сенсоров увеличивается. Перспективно использование анализаторов состава газовой фазы с матрицей сенсоров. Каждый сенсор не является строго селективным по отношению к какому-либо газу. Однако величина отклика каждого сенсора из набора на разные газы должна быть индивидуальна. В качестве чувствительных элементов мультисенсорной системы предполагается использовать наноконкомпозиты и наноструктурированные материалы, которые по-разному меняют свою электропроводность под воздействием различных веществ. Отдельные датчики в матрице должны различаться по своим основным параметрам (чувствительность, селективность) и число их может колебаться от единиц до нескольких десятков в зависимости от назначения и технических возможностей обработки сигнала. Математическая обработка данных сенсорного массива позволяет сформировать уникальный химический образ анализируемого вещества.

В систему пробоотбора анализатора входит система регенерации, предназначенная для восстановления работоспособности сенсорной матрицы после воздействия на нее активных компонентов воздушной среды.

Методы применяют для измерения содержания оксидов углерода и азота, H_2 , метана, пропана, O_2 , галогенсодержащих соединений и др.

Достаточно сложно определить молекулу CO_2 . Так как химическая структура данной молекулы не содержит вакантного места для дополнительных атомов кислорода, популярные и относительно дешевые металл-оксидные полупроводниковые газовые сенсоры не работают. Электрохимические элементы обладают некоторой способностью измерения уровня CO_2 , однако значительными проблемами являются зависимость показаний прибора от влажности и относительная недолговечность. Измерение с помощью ИК-излучения пока остается одним из подходящих методов [11]. CO_2 обладает сравнительно отчетливыми характерными признаками в ИК-области спектра с пиком 4,26 мкм. Типичный ИК CO_2 сенсор состоит из:

- источника ИК-излучения – стандартной импульсной лампы с вольфрамовой нитью;
- детектора – ультрачувствительного температурного сенсора (термопары или пирометра);

- ИК-фильтра (4,26 мкм), расположенного между источником узкополосного излучения и детектором (вместо фильтра может применяться одноволновый источник излучения – лазер с фиксированной или подстраиваемой длиной волны, но подобного рода решения до настоящего времени были довольно дороги с финансовой точки зрения);

- оптической камеры, которая не пропускает внешний свет и через которую проходит газ и ИК-излучение.

Чем больше молекул CO_2 находится в камере, тем больше ИК-излучения поглощается и тем ниже температура детектора. Главным фактором, влияющим на эффективность системы, является оптическая эффективность. Также особое внимание уделяется разработке сложного программного обеспечения и дополнительной электроники, что сможет обеспечить четкость и стабильность показаний датчика на длительный период. Интенсивность света немного изменяется из-за ухудшения характеристик оптической системы и вследствие старения нити накаливания, а также колебаний напряжения. В результате это может вызвать значительное расширение диапазона погрешности датчика. Существует несколько разных способов компенсации данных проблем. В некоторых конструкциях системы используют две импульсные лампы, установленные на разных расстояниях от детектора, что позволяет поглощать разное количество CO_2 . Программное обеспечение в свою очередь контролирует и реагирует на изменение уровней сигналов, получаемых от двух ламп. Также возможны системы с использованием одной лампы и двух детекторов, последние оснащены фильтрами для разной длины волны, которые устанавливаются перед ними. Другая популярная технология компенсации погрешностей датчика заключается в использовании программно-реализованного алгоритма. Такая система будет успешно работать, однако в модели следует учесть изменение чувствительности, что зачастую является источником реальных проблем эталонирования (сравнения с эталоном).

ИК-сенсоры могут измерять и множество других газов. Такие детекторы – основной компонент большинства лабораторных спектрометров. Монооксид углерода CO , с другой стороны, труднее определить ИК-сенсором, так как это более слабый абсорбент ИК-излучения и находится в окружающей среде в намного меньших концентрациях. Согласно европейским нормам стандартов регламентирующих контроль уровня концентрации окиси углерода в частных домах, пороговый уровень содержания CO должен составлять 70 ppm.

Характерные признаки CO в области ИК-спектра представлены в виде двухвершинной кривой с центром в 4,75 мкм и расположены рядом с полосами поглощения CO_2 и водяного пара. Это означает, что значительный уровень концентрации CO_2 или влажности может повлиять на считывание данных CO . Более того, алгоритм обработки сигналов, основанный на изменении исходного уровня концентрации, который используется в случае с CO_2 , не применим к CO . Также как и в случае с CO , в ИК-датчиках для контроля должен использоваться другой источник ИК-излучения, а не вольфрамовая стеклянная лампа.

Преимущество оптических газоанализаторов по сравнению с иными типами (электрохимическими, термокаталитическими, полупроводниковыми) заключа-

ется, прежде всего, в отсутствии контакта между загазованной атмосферой и измерительными элементами: сквозь газовую пробу проходит лишь луч света, а излучатель и фотоприёмник защищены прозрачными окнами из химически стойкого стекла.

Высокая чувствительность и селективность анализа отдельных газообразных компонентов выдыхаемого воздуха: от одной до тысячи молекул на миллиард – обеспечивается методами диодной лазерной спектроскопии [12].

Исследователи из Института общей физики РАН разработали систему, позволяющую описать состояние нашего организма по выдыхаемому воздуху. Разработчики использовали тот факт, что состав выдыхаемого воздуха и темп выделения молекул из организма напрямую связаны с биохимическими и физиологическими процессами. Например, по содержанию монооксида и двуоксида углерода (CO и CO_2) в выдыхаемом воздухе можно судить о кислород-транспортных свойствах гемоглобина крови. А одновременное детектирование монооксида углерода и закиси азота (N_2O) позволяет исследовать зависимость газотранспортных свойств лёгочной мембраны от интенсивности кровотока [13].

Диодные лазеры, используемые в качестве источника перестраиваемого монохроматического излучения, перекрывают широкую спектральную область, где расположены линии поглощения многочисленных молекул. При небольшой мощности излучения (~ 1 мВт) лазеры данного типа обладают узкой линией ($\Delta\nu/\nu < 10^{-7}$) и широкодиапазонной перестройкой частоты генерации. Это позволяет с высокой точностью измерять параметры отдельных линий поглощения, принадлежащих колебательно-вращательным спектрам газообразных молекул, и измерять концентрацию исследуемых веществ. Миниатюрность диодных лазеров облегчает их интегрирование в многокомпонентные аналитические системы, в том числе с применением инфракрасной волоконной оптики.

Методами диодной лазерной спектроскопии в выдыхаемом человеком воздухе можно детектировать достаточно легкие газообразные молекулы-метаболиты типа CO , CO_2 , NO , NO_2 , N_2O , NH_3 , H_2O , H_2O_2 , C_2H_4 , C_2H_6 , CH_2O , CH_4 , CH_3OH , $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$, CS_2 , H_2S , C_5H_{12} и другие в диапазоне концентраций от $0,1$ мкг/м³ до 10 мг/м³, что лежат в диапазоне примерно 100 ppb — 10 ppm, проводить высокоточную регистрацию изотопомеров этих молекул, содержащих такие стабильные нуклеотиды, как D , ^{13}C , ^{18}O , ^{15}N и ^{35}S ; осуществлять долговременный мониторинг содержания вышеперечисленных соединений, а также исследовать динамику их содержания в режиме реального времени (без накопления или обогащения анализируемой газовой смеси); изучать газообмен у малых лабораторных животных и растений, применять для неинвазивной диагностики инфицированности желудочно-кишечного тракта бактерией *H. pylori*.

Современные приборы имеют процессор, встроенную флэш-память, в которой хранятся градуировочные коэффициенты, параметры наладки, калибровки и устройство отображения результата.

Программное обеспечение для встроенного микропроцессора включает в себя команды управления прибором, проверки его работоспособности, калибровки и обработки результатов показаний датчиков.

Вывод. Оценивая литературные данные по применению различных методов высокочувствительного детектирования газообразных молекул-биомаркеров в выдыхаемом воздухе, можно сделать вывод, что инструментальный анализ следов газообразных соединений в выдыхаемом воздухе является актуальным и перспективным подходом для развития новых методов исследований и диагностики в биомедицине. Его объектами могут быть относительно легкие и простые молекулы-биомаркеры, закономерности образования и выделения которых достаточно четко связаны с нормальными и патологическими процессами, протекающими в организме.

Для диагностики паров алкоголя в быту вполне бывает достаточно и полупроводниковых одиночных сенсоров с хорошо изученными и технологичными слоями SnO₂ для паров ацетона более эффективно применение матрицы сенсоров с программной обработкой сигналов в устройствах типа «электронный нос» [14]. Хорошо известны проблемы полупроводниковых сенсоров: чувствительность, селективность, стабильность и чувствительность к влажности. Но современные методы обработки сигналов матрицы сенсоров по определенному алгоритму и относительно низкая себестоимость устройств позволяют использовать ПС в проблемно-ориентированных приборах для решения конкретных и частных задач.

1. *Лабори А.* Регуляция обменных процессов. – М.: Медицина, 1970. – 249 с.
2. *Лазерный спектральный анализ молекул-биомаркеров для медицинской диагностики* / Под ред. Е.В. Степанова. – М.: Наука, 2005. – 279 с.
3. <http://www.rusmedserver.ru/med/narodn/legkie/3.html>];
4. *Fawcett T.A., Moon R.E., Fracizza P.J., Mebane G.Y., Theil D.R., Piantadosi C.A.* Warehouse workers' headache. Carbon monoxide poisoning from propane-fueled forklifts // *J. Occup Med.* – 1992. – 3. – N 1. – 50 с.
5. *Марков Х.М.* Оксид азота и оксид углерода – новый класс сигнальных молекул // *Успехи физиологических наук.* – 1996. – № 4. – С. 30 – 43.
6. <http://www.rusanesth.com/Genan/006.htm>
7. *Определение алкоголя в выдыхаемом воздухе.* <http://www.lawru.info/legal2/se18/pravo18946/index.htm>
8. *Другов Ю.С., Березкин В.Г.* Газохроматический анализ загрязненного воздуха. – М.: Химия, 1981. – 256 с.
9. *Долгополов Н.В., Яблоков М.Ю.* Наносенсорная нейроподобная система "электронный нос". – ЭЛЕКТРОНИКА: Наука, Технология, Бизнес. – 2008. – № 1. – С. 60 – 65.
10. *Войтович И.Д., Корсунский В.М.* Интеллектуальные сенсоры. – Киев: Изд-во ИК НАН Украины, 2007. – 513 с.
11. *Кабаций В.М.* Инфрачирвоний газоаналізатор. Опис до патента України № 80639 від 10.10.2007.
12. *Конов В.И., Осико В.В., Щербаков И.А.* Фундаментальные достижения оптики и лазерной физики для медицины // *Вестник РАН.* – 2004. – 74. – № 2. – С. 3 – 21.
13. <http://www.sunhome.ru/journal/114473>
14. *Лукаш С.И., Колесницкий О.К., Войтович И.Д.* Техника и технология анализа объектов для экологической и медицинской диагностики по запаху // *Комп'ютерні засоби, мережі та системи.* – 2006. – № 5. – С. 141 – 148.

Получено 18.08.2010