

УДК 543.257

## Электронный язык — системы химических сенсоров для анализа водных сред

Ю. Г. Власов, А. В. Легин, А. М. Рудницкая

*ЮРИЙ ГЕОРГИЕВИЧ ВЛАСОВ — доктор химических наук, заведующий кафедрой радиохимии и лабораторией химических сенсоров Санкт-Петербургского государственного университета (СПбГУ). Область научных интересов: твердотельные химические сенсоры, транспортные процессы, проходящие в сенсорных материалах, системы химических сенсоров «электронный язык».*

*АНДРЕЙ ВЛАДИМИРОВИЧ ЛЕГИН — кандидат химических наук, ведущий научный сотрудник, руководитель группы «Электронный Язык» СПбГУ. Область научных интересов: твердые и полимерные химические сенсоры для анализа растворов, массивы сенсоров и сенсорные системы, аналитические приложения сенсорных систем, методы многомерного анализа данных от сенсорных систем.*

*АЛИСА МИХАЙЛОВНА РУДНИЦКАЯ — кандидат химических наук, научный сотрудник группы «Электронный Язык» СПбГУ. Область научных интересов: химические сенсоры и системы «электронный язык» для анализа растворов, многомерные методы обработки данных, аналитические приложения сенсорных систем.*

*199034, Санкт-Петербург, Университетская наб. 7/9, Менделеевский центр, Санкт-Петербургский университет, Лаборатория химических сенсоров, тел. +007(812)328-28-35, факс +007(812)328-28-35, E-mail andrew@KL13930.spb.edu, www.electronic tongue.com*

### Введение

Достижение высокой селективности к определяемому компоненту — одна из главных задач, решаемых при разработке новых методов анализа и аналитических приборов. В рамках выполнения этой задачи разработано большое число электрохимических сенсоров, в частности потенциометрических, таких как ионоселективные электроды, ионоселективные полевые транзисторы и т.д. Однако уже десятилетия назад прогресс в области ионоселективных электродов существенно замедлился, что связано с объективными трудностями создания новых высокоселективных сенсорных материалов. В то же время достоинства и преимущества потенциометрических сенсоров как простых и эффективных аналитических инструментов стимулируют дальнейшие исследования в этой области. Одним из новых направлений, появившимся немногим более 10 лет назад, стала разработка мультисенсорных систем, известных сейчас как системы типа «электронный язык». В настоящем обзоре рассматриваются предпосылки развития таких систем, краткая история их разработки за минувшее десятилетие и современное состояние дел в этой области как с точки зрения выбора материалов сенсоров и конструирования на их основе сенсорных систем, так и с точки зрения интересных и необычных аналитических приложений.

### Зачем нужны системы сенсоров?

Первые мультисенсорные системы, а также многие системы типа «электронный язык», предложенные к настоящему времени, основаны на использовании ионоселективных электродов или сенсоров, близких к ним по принципам функционирования [1, 2]. Поэтому история перехода от отдельных сенсоров к электронному языку описана в настоящем обзоре на примере ионоселективных электродов, хотя многие рассуждения справедливы и для других типов химических сенсоров [3].

Первый потенциометрический химический сенсор — ионоселективный электрод с оксидной стеклянной мембраной для определения активности ионов водорода в водном растворе был предложен Габером и Клеменцевичем в 1909 году [4]. В дальнейшем было разработано большое число разнообразных мембранных материалов для ионоселективных материалов. Это оксидные стекла, кристаллические мембраны, обычно на основе монокристаллов или спрессованных поликристаллических смесей активных компонентов, жидкие и пластифицированные органические полимерные композиции, содержащие ионообменники или нейтральные переносчики, халькогенидные стекла, в частности, для определения ионов тяжелых металлов и др. Эти же материалы используются в многочисленных тонкопленочных электродах и микросенсорах, созданных на основе достиже-

ний кремниевой технологии микроэлектронных устройств. Исчерпывающее описание существующих ионоселективных электродов и других сенсоров можно найти в обзорах, например [5—10].

Сенсоры представляют собой привлекательный аналитический инструмент для анализа растворов благодаря таким характеристикам, как экспрессность анализа, возможность миниатюризации и автоматизации, простота их применения и невысокая стоимость. Ионоселективные сенсоры широко используются для анализа растворов, хотя, как правило, их применение ограничено случаями, когда концентрации мешающих ионов в анализируемом растворе невысоки, а электродная функция описывается уравнением Нернста. Более широкое внедрение этих электродов в практику анализа существенно ограничивается недостаточной селективностью к определяемому иону в присутствии других ионов и веществ, что является распространенной ситуацией при анализе реальных объектов. Существенный прогресс в создании новых сенсорных материалов наблюдается в области синтеза новых органических веществ, используемых в качестве ионофоров в полимерных пластифицированных мембранах. Тем не менее в настоящее время, как и почти 100 лет назад, наиболее селективным и широко применяемым потенциометрическим сенсором остается стеклянный рН-электрод.

При работе с сенсорами, использующими другие принципы детектирования, также сталкиваются с проблемой недостаточной селективности определения веществ в многокомпонентных средах, что очень часто тормозит их практическое аналитическое применение.

Одним из возможных путей решения проблемы многокомпонентного анализа реальных сред является разработка и использование мультисенсорных систем вместо отдельных сенсоров.

#### **Биология и хемотрика в создании электронного языка**

Эти две области знаний оказали наибольшее влияние на разработку мультисенсорных систем. С одной стороны, новые достижения в биологии, в первую очередь в понимании устройства и функционирования органов чувств человека, а с другой стороны, новые возможности и подходы в обработке данных многомерными методами, реализованными в хемотрике, способствовали возникновению новых идей и подходов в области создания химических сенсоров. Поэтому перед непосредственным описанием систем типа «электронный язык», будет полезным сделать краткий обзор принципов и методов биологии и хемотрики с точки зрения приложения их к созданию мультисенсорных систем.

#### *Биологические принципы функционирования мультисенсорных систем*

Источником вдохновения для разработки химических мультисенсорных систем явилась идея имитировать строение и свойства биологических сенсорных систем, а именно органов обоняния млекопитающих

[11]. Биологические принципы первоначально пытались реализовать в системах для анализа газов — электронных носах, а позднее аналогичные принципы использовали для создания анализаторов жидкостей — электронных языков.

Биологическая система обоняния обладает исключительно высокой чувствительностью: человек способен распознавать до десяти тысячи веществ в количестве до 40 молекул [11]. Предел чувствительности человеческого носа к некоторым веществам составляет несколько миллиардных долей, а у животных может быть еще ниже. Такие возможности обоняния обусловлены сочетанием большого числа рецепторов (несколько миллионов рецепторов нескольких сотен типов), обладающих невысокой селективностью, с обработкой сигналов этого массива рецепторов в периферической и центральной нервной системе.

Организация функционирования органов вкуса аналогична системе обоняния, хотя количество рецепторов вкуса у человека значительно меньше, чем обонятельных [12]. Традиционно все вкусовые ощущения разделяют на четыре основных вкуса: сладкий, соленый, кислый и горький. В последнее время часто используется еще одна, пятая, характеристика вкуса — юмами или «вкусность» (вкус, например, глутамата натрия) [13]. Эти пять основных вкусов и их комбинации, как правило, используют для описания и количественной оценки вкуса съедобных продуктов. Часто используются дополнительные атрибуты, такие как острота вкуса, текстура или фактура продукта, ощущение во рту, продолжительность вкуса и т.д. Следует отметить, что человек вообще испытывает комбинированные ощущения запаха и вкуса совместно с откликами от органов зрения и осязания. Часто эти общие ощущения трудно разделить.

Взаимосвязь между структурой и химическими свойствами многих веществ с их вкусом в настоящее время изучена недостаточно, также как и многие эффекты, например, взаимодействие между веществами с различными типами вкуса или повышение предела чувствительности при одновременном присутствии веществ с разными типами вкуса [12]. Предел обнаружения вкуса, как правило, выше, чем запаха, за исключением алкалоидов, например, хинина. Однако дифференциальная чувствительность биологических сенсорных систем детектирования вкусов и запахов сравнима. Таким образом, механизмы функционирования чувства вкуса и обоняния аналогичны, хотя обоняние более развито в живой природе, например, у млекопитающих и человека.

Впечатляющие возможности природных биологических сенсорных систем привели к идее использовать принципы их построения для разработки искусственных сенсорных систем. Последние, как было сказано выше, первоначально предназначались для анализа газов и распознавания запахов. Хотя первые попытки создания искусственной системы для анализа запахов были приняты еще в 1960-е годы (см., например, [14]), история электронных носов — мультисенсорных систем для

газового анализа — начинается с 1982 года с работы Персауда и Додда [15].

Типичный электронный нос состоит из набора (массива) неселективных сенсоров (чаще всего используются полупроводниковые сенсоры на основе оксида олова с различными добавками) и многомерных методов обработки данных, например, на основе искусственных нейронных сетей. Электронные носы, как правило, используются для распознавания различных газовых смесей и/или идентификации индивидуальных газов, например, утечек химических веществ.

Те же организационные принципы (массив невысокоселективных сенсоров и многомерные методы обработки данных) были применены при разработке мульти-сенсорных систем для анализа жидкостей — электронных языков. Система «электронный язык» работает в разнообразных жидких средах также, как и биологическая сенсорная система. Однако чувствительность и пределы обнаружения искусственных языков могут значительно превосходить аналогичные параметры их биологического прототипа, поскольку материалы сенсоров искусственных языков совсем не похожи на биологические и способны значительно расширить аналитические возможности системы.

Наиболее характерной общей чертой систем электронных носов и языков является сочетание массива сенсоров с невысокой селективностью и обработки данных методами распознавания образов. Сенсорные материалы электронных носов и языков, однако, практически не имеют между собой ничего общего, причем сенсоры для языков многочисленнее и намного разнообразнее. Это дает ряд преимуществ, например, в отличие от электронных носов, электронные языки применяются не только для распознавания и идентификации, но и для многокомпонентного количественного анализа. А в отличие от биологического языка электронный язык может работать в любых средах, в том числе в опасных для живых существ.

Важно отметить, что в искусственных системах и для анализа газов, и для анализа жидкостей используются только организационные принципы биологических сенсорных систем, поэтому проводить прямые параллели между возможностями искусственных и биологических систем нельзя. Например, тот факт, что обоняние является более совершенной сенсорной системой по сравнению с чувством вкуса в живой природе, никак не означает того же по отношению к электронному носу и электронному языку, поскольку в искусственных сенсорных системах используются совершенно другие типы сенсоров, в большинстве не имеющие никакого отношения к биологическим рецепторам.

#### *Хеометрические методы в анализе мультисенсорными системами*

Как уже упоминалось выше, большинство ионоселективных электродов (и сенсоров, основанных на других принципах) обладают невысокой селективностью при анализе многокомпонентных растворов. Влияние

мешающих ионов на отклик ионоселективного электрода традиционно описывается уравнением Никольского (или более сложным, но в принципе аналогичным ему):

$$E = E^0 + \frac{RT}{z_i F} \ln \left( a_i + \sum_j K_{ij} (a_j)^{z_i/z_j} \right)$$

где  $E$  — разность потенциалов (эдс) электрохимической ячейки, состоящей из электрода сравнения и ионоселективного электрода;  $E^0$  — стандартный потенциал;  $R$  — универсальная газовая постоянная;  $T$  — абсолютная температура;  $F$  — константа Фарадея;  $a_i$  и  $a_j$  — активность основного и мешающего ионов, соответственно;  $K_{ij}$  — коэффициент селективности электрода к основному иону  $i$  в присутствии мешающего иона  $j$ ;  $z_i$  и  $z_j$  — заряд основного и мешающего ионов, соответственно.

Таким образом, отклик электрода с невысокой селективностью определяется соотношением концентраций основного и мешающего ионов. Если  $a_i$  и  $\sum_j K_{ij} (a_j)^{z_i/z_j}$  сравнимы по величине, отклик электрода становится нелинейным. Нелинейная градуировочная кривая, если она воспроизводима, также может быть использована в аналитических целях, при этом для определения параметров уравнения Никольского необходимо применять электрохимическую систему, включающую более одного ионоселективного электрода. Очевидно, что число электродов в таком случае должно быть не меньше, чем число определяемых ионов. В рамках приведенной выше логики для преодоления недостаточной селективности ионоселективного электрода в присутствии мешающих ионов было предложено использовать для анализа многокомпонентного раствора наборы электродов вместо отдельных сенсоров. При этом отклик каждого электрода должен описываться уравнением Никольского, соответствующим отдельно взятому иону в многокомпонентном растворе. Решение системы таких уравнений позволяет определить некоторые параметры отклика электродов в многокомпонентных растворах, такие как стандартный потенциал, коэффициенты электродной селективности и/или угловой коэффициент электродной функции. Найденные параметры могут быть использованы в дальнейшем для определения концентраций ионов в растворах неизвестного состава. Известно, что многие параметры отклика ионоселективного электрода (например, предел обнаружения или коэффициент электродной селективности) зависят от условий и методов их измерения. Многочисленные попытки разработать стандартные методы их определения к успеху не привели.

Таким образом, преимущество описанного выше подхода, кроме учета влияния мешающих ионов на отклик сенсоров, является также и то, что все параметры сенсоров определяются прагматически, непосредственно измерением в многокомпонентных растворах, близких по составу к анализируемому. Вычисляемые параметры отклика более адекватны, чем теоретиче-

ские, и позволяют повысить точность анализа, но они тоже не являются универсальными. Для решения системы уравнений Никольского были предложены различные математические методы, в том числе варианты регрессий (мультилинейная, нелинейная, дробные регрессии, метод наименьших квадратов) и искусственные нейронные сети [16—24].

Найденные таким путем параметры, хотя они и определяются в рамках традиционных теорий, не являются, строго говоря, теоретическими, поэтому следующим логичным шагом был отказ от использования уравнения Никольского и применение для обработки данных методов, не требующих априорной информации о виде функциональной зависимости между потенциалами электродов и активностями (концентрациями) определяемых веществ.

Таким образом, сложилось новое направление использования химических сенсоров, в значительной степени непохожее на применение традиционных ионоселективных электродов и получившее название метода электронного языка.

Систему «электронный язык» можно определить как аналитическое устройство, включающее в себя массив (набор) химических сенсоров с относительно невысокой селективностью, обладающих чувствительностью к нескольким компонентам анализируемого раствора одновременно (перекрестной чувствительностью), и использующее соответствующий многомерный метод обработки данных, получаемых от массива сенсоров, например, метод распознавания образов или многомерной калибровки. Такая система при воспроизводимом аналитическом поведении сенсоров и применении при необходимости адекватного метода калибровки (градуировки, обучения) способна выполнять функции распознавания (идентификации, классификации) разнообразных жидких сред и многокомпонентного количественного анализа неорганических и органических компонентов.

#### **Требования к сенсорным системам типа «электронный язык»**

Главной частью электронного языка является массив сенсоров. Наибольший интерес для использования в таких системах представляют сенсоры с относительно низкой селективностью или с перекрестной чувствительностью, а не наиболее высокоселективные [19—21]. Воспроизводимость характеристик является обязательным требованием как по отношению к селективным, так и к перекрестно-чувствительным сенсорам. Таким образом, сенсоры для электронного языка должны обладать воспроизводимыми аналитическими характеристиками и высокой перекрестной чувствительностью, под которой понимается чувствительность к нескольким компонентам анализируемого раствора одновременно.

Здесь обратимся к понятию о перекрестной чувствительности. Хотя термин «перекрестная чувствительность» является общеупотребительным для описания свойств мультисенсорных систем, его однозначного и

общепринятого определения до настоящего времени нет. Существует целый ряд терминов, описывающих то же самое явление, что и перекрестная чувствительность, и используемых как синонимы, например, неселективность, перекрестная реактивность, низкая селективность, частичная специфичность и даже глобальная селективность. Далее мы будем использовать термин «перекрестная чувствительность» как наиболее точно описывающий, по нашему мнению, данное явление.

Отсутствует также и общепринятый метод оценки перекрестной чувствительности. Использование для этих целей коэффициента электродной селективности (см. уравнение Никольского) или обратной ему величины представляется неудачным по следующим причинам. Во-первых, коэффициент электродной селективности описывает именно селективность и не содержит информации собственно о чувствительности. Во-вторых, коэффициент селективности сильно зависит от метода его определения. Таких методов определения существует несколько, но ни один из них нельзя признать стандартным. Кроме того, при определении коэффициента селективности предполагается, что получаемый отклик сенсора и к основному, и к мешающему иону соответствует теоретическому значению, что выполняется достаточно редко, но не препятствует практическому применению таких сенсоров. Наконец, коэффициент селективности, по определению, является величиной, характеризующей бинарную систему, состоящую из одного основного и одного мешающего иона. В случае сложных растворов, в которых присутствуют несколько мешающих ионов (да и вопрос об основном ионе часто неочевиден) коэффициенты селективности становятся величинами, все более отдаваемыми от реальности и практического смысла.

С учетом из приведенных выше соображений нами был предложен эмпирический метод оценки перекрестной чувствительности [25], который представляется полезным для практического выбора сенсоров к системам типа «электронный язык» [25]. Выбор основывается на трех параметрах, а именно: средний наклон электродной функции, фактор воспроизводимости и фактор неселективности, описывающие чувствительность и воспроизводимость отклика сенсора, а также распределение его селективности по изучаемым ионам. Расчет этих параметров производится по экспериментальным данным, полученным при калибровочных измерениях с использованием сенсоров для индивидуальных растворов выбранного набора веществ (ионов) и для заранее определенного круга сенсорных материалов, перекрестная чувствительность которых будет изучаться. Даже самые «неселективные» сенсорные материалы не будут обладать чувствительностью ко всем ионам в растворе, а скорее всего только к определенной группе веществ.

Первоначально параметры перекрестной чувствительности были определены для сенсоров с халькогенидными стеклянными мембранами по отношению к группе катионов переходных металлов. Затем предложенный подход был успешно реализован для оценки

перекрестной чувствительности других сенсорных материалов, например полимерных, и по отношению к другим группам ионов [26].

В заключение важно отметить, что поскольку в рамках предложенного подхода не делается никаких априорных предположений о механизме отклика сенсоров, он может быть применен для оценки перекрестной чувствительности не только потенциометрических, но и других типов химических сенсоров. Результаты оценки перекрестной чувствительности по такому методу могут служить критерием для обоснованного выбора массива сенсоров при решении соответствующих аналитических задач.

### Системы типа «электронный язык»

#### Сенсоры в мультисенсорных системах

Системы типа «электронный язык» могут включать в себя любые химические сенсоры для анализа жидкостей независимо от того, на каком физическом принципе они работают (рис. 1). Ниже описаны основные типы сенсоров и чувствительных материалов, применяемых в системах типа «электронный язык».

Первой мультисенсорной системой типа «электронный язык» был сенсор вкуса, предложенный японскими учеными из Университета Кюсю в начале 1990-х годов [27]. Эта система содержит восемь потенциометрических сенсоров с липидными мембранами на поливинилхлоридной матрице [2, 28, 29], обладающими перекрестной чувствительностью к веществам с различным вкусом. С целью миниатюризации сенсорной системы были сконструированы тонкопленочные сенсоры на основе тех же чувствительных материалов, но реализующие другой принцип детектирования сигнала. Тонкопленочные сенсоры изготавливали нанесением пленок Ленгмюра—Блоджетт на полупроводниковую подложку. В качестве трансдюсеров (преобразователей) использовали полевые транзисторы [30], потенциометрические сенсоры с лазерным сканированием и изменяемым поверхностным фотопотенциалом [31, 32].

Электронный язык на основе потенциометрических сенсоров, в том числе и с неорганическими мембранами, разработан и активно исследуется уже более 10 лет

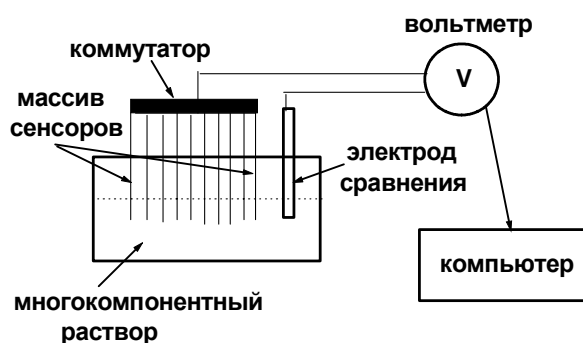


Рис. 1. Измерительная схема электронного языка на основе потенциометрических сенсоров

в Лаборатории химических сенсоров Санкт-Петербургского государственного университета [1, 33] (рис. 2). Отметим, что авторы этой работы совместно с итальянскими коллегами из университета «Тор Вергата» (Рим) впервые предложили и сам термин «электронный язык» применительно к системам перекрестно-чувствительных сенсоров с обработкой данных методами распознавания образов. Для изготовления сенсоров использовался широкий круг мембранных материалов, в том числе халькогенидные стекла, допированные различными металлами, пластифицированные полимеры, содержащие активные вещества, а также поликристаллические композиции [1, 25, 26, 33]. Всего было исследовано несколько сотен различных сенсоров, из которых для конструирования электронного языка отбирались обладающие наиболее высокой перекрестной чувствительностью. Как правило, электронный язык включает от 5 до 30 сенсоров в зависимости от аналитической задачи. Разработаны также микросенсоры на основе тонких нанопленок халькогенидных стекол с использованием новой технологии — абляции под действием импульсного лазера (PLD) [34, 35]. Состав и свойства полученных пленочных сенсоров и систем в целом мало отличаются от характеристик объемных халькогенидных стекол, из которых изготавливались сенсоры.

Разработан проточно-инжекционный вариант системы типа «электронный язык» с мультисенсорным детектированием, включающий от 3 до 11 сенсоров [36]. К достоинствам этой мультисенсорной системы относятся возможность проводить многократные и часто повторяющиеся измерения в автоматическом режиме благодаря многоканальному сенсору, а также уменьшенный



Рис. 2. Действующий лабораторный прототип электронного языка на основе потенциометрических сенсоров

объем анализируемой пробы. Объем пробы составляет, как правило, 150—500 мкл, но может быть уменьшен до 50 мкл.

Описан электронный язык на основе потенциометрических сенсоров, изготовленных из пленок металлопорфиринов на подложке из стеклоуглерода [37]. Металлопорфирины с различными катионами металлов [Mn(III), Fe(III), Co(II), Ni(II)], а также тетрафенилпорфирин наносили на подложку методом электрополимеризации. В работах [38, 39] предлагается электронный язык на основе уже существующих и коммерчески доступных ионоселективных электродов.

Сущность измерений массивом потенциометрических сенсоров в целом аналогична таковой при работе с отдельными ионоселективными электродами: поочередно измеряется эдс электрохимических ячеек, каждая из которых включает один рабочий сенсор из массива и электрод сравнения. Для измерений применяют многоканальные вольтметры с высоким входным сопротивлением (не менее  $10^{12}$  Ом). Как правило, управление процедурой измерения и запись данных осуществляются с помощью компьютера.

Для детектирования сигнала в мультисенсорных системах используется и другой электрохимический метод — вольтамперометрия [3, 40—42]. В вольтамперометрическом электронном языке реализуется та же идея сочетания неспецифичных электрохимических сигналов и их обработка методами распознавания образов. Полярнографическая волна становится неселективным аналитическим сигналом в тех случаях, когда несколько компонентов анализируемого раствора окисляются при одинаковых или близких значениях потенциала. Для разрешения такого сигнала и получения из него аналитической информации, кроме методов обработки данных, используется не один рабочий электрод, как в классической схеме, а несколько. В качестве материала рабочих электродов применяются металлы: платина, золото, иридий, родий и рений.

Предложена мультисенсорная система на основе электродов, модифицированных монофталоцианинами кобальта и меди и бисфталоцианинами европия, гадолиния, лютеция и замещенным бисфталоцианина празеодима [43]. Модифицированные электроды готовят либо нанесением пленок Ленгмюра—Блоджетт на стеклянную подложку, либо по технологии приготовления намазного электрода из смеси графитовой пасты с 15%(об.) фталоцианина. Измерения с помощью вольтамперометрических мультисенсорных систем проводят по классической трехэлектродной схеме: электрод сравнения, стальной вспомогательный электрод и массив рабочих электродов, для переключения которых используется коммутатор. Метод квадратно-волновой импульсной вольтамперометрии был выбран для измерений с массивом электродов, изготовленных из благородных металлов. При этом проводится сканирование потенциалов в диапазоне  $-0,4 \div +0,6$  В с шагом 100 мВ, в каждой точке записывается 20 значений силы тока [3]. Измерения с помощью массива модифицированных электродов

осуществляли также методом циклической вольтамперометрии со скоростью сканирования потенциалов 0,1 В/с [43].

Дизайн электронного языка, основанный на оптических сенсорах, предложен в работе [44]. Сенсоры представляют собой зерна полиэтиленгликоль-полистирольной резины, дериватизированные индикаторными молекулами, в качестве которых были выбраны флуоресцеин, *o*-крезолфталеинкомплексон, ализаринкомплексон и борный эфир галактозы, дериватизированной резорифином (оксазиновый краситель). Отклик сенсоров измеряется относительно контрольного сенсора, который в данном случае представлял собой резиновое зерно с терминальным ацетилованным амином. Зерна-сенсоры размещаются в микрополостях, получаемых с помощью микромашиной техники в Si/SiN-пластинах, что имитирует, таким образом, расположение вкусовых рецепторов на языке.

Целью данной работы являлась демонстрация возможности создания такой сенсорной системы, поэтому никаких аналитических применений данного электронного языка опубликовано пока не было.

В качестве сенсорных материалов для электронного языка предложено использовать различные токопроводящие полимеры, такие как полианилин, полипиррол, а также стеариновую кислоту и их смеси [45, 46]. Полимерные пленки Ленгмюра—Блоджетт наносили на металлическую подложку. Измерения с помощью полученных электродов проводили методом импедансной электрической спектроскопии. Комплексное сопротивление измеряли при комнатной температуре ( $20 \pm 3$ ) °С в диапазоне частот  $20—10^5$  Гц. Применение импедансной спектроскопии основывается на том факте, что область низких частот импедансного спектра описывает свойства двойного электрического слоя, который образуется в результате адсорбции веществ, содержащихся в анализируемом растворе, на поверхности сенсоров и, следовательно, может нести полезную аналитическую информацию.

Очевидно, что набор возможных сенсорных материалов и методов детектирования не исчерпывается только вариантами, описанными выше. Можно ожидать появления работ по применению других сенсоров в мультисенсорных системах типа «электронный язык».

#### *Обработка сигналов от массива сенсоров*

Если химические сенсоры являются «сердцем» любой мультисенсорной системы, то электронным «мозгом» системы служит другая очень важная составляющая электронного языка — адекватные методы обработки данных от массива сенсоров. Отклик перекрестно-чувствительного сенсора при анализе многокомпонентного раствора сложный, он содержит информацию о различных компонентах, присутствующих в среде. Для того чтобы извлечь эту информацию, необходимо анализировать отклики всех сенсоров системы вместе. Для этого могут использоваться различные методы, в том числе методы распознавания образов и многомерной калибровки.

Выбор конкретного метода обработки данных зависит как от аналитической задачи, так и от параметров чувствительности сенсоров, например, нелинейности отклика, степени коррелирования отклика разных сенсоров массива и т.д. Задачи обработки данных можно свести к трем основным: распознавание и изучение структуры данных; классификация и идентификация; количественный анализ — определение концентраций веществ или других количественных параметров. Распознавание и изучение структуры данных — первый этап обработки данных, на котором проводится первоначальная оценка воспроизводимости и детектирования выбросов показаний, визуальное изучение структуры данных, обнаружение в данных кластеров и т.д. Для этих целей используются методы неуправляемого обучения, такие как анализ по главным компонентам и некоторые типы искусственных нейронных сетей. Задачи классификации и количественного анализа решаются, как правило, с помощью методов управляемого обучения. Для классификации могут применяться такие методы, как, например, SIMCA (Soft Independent Modeling of Class Analogy), линейный дискриминантный анализ, многомерные регрессии и искусственные нейронные сети. В тех случаях, когда априорная информация об измеряемых образцах отсутствует, классификация также может проводиться с помощью методов неуправляемого обучения. Градуировочные зависимости для определения концентраций компонентов раствора находят методами многомерных калибровок, наиболее распространенные из которых включают регрессию по главным компонентам и дробным наименьшим квадратам, а также искусственные нейронные сети. Подробное описание основных методов хемометрики, используемых для обработки результатов измерений с помощью мультисенсорных систем, можно найти в обширной справочной литературе (см., например [47—49]).

#### **Аналитические преимущества мультисенсорных систем**

Уже в первых работах, посвященных применению массивов сенсоров, было показано, что использование хемометрических методов для обработки откликов сенсоров позволяет до некоторой степени компенсировать недостаточную селективность ионоселективных электродов и проводить количественное определение активности ионов в многокомпонентных растворах. Позднее были получены экспериментальные данные, из которых следовало, что предпочтительнее использовать в массиве сенсоры с невысокой селективностью или перекрестно-чувствительные, чем высокоселективные [19]. Массивы, состоящие из перекрестно-чувствительных сенсоров, дают более низкие погрешности одновременного количественного определения нескольких компонентов по сравнению с массивами, включающими только высокоселективные сенсоры. Таким образом, использование массивов сенсоров дает возможность расширить круг анализируемых веществ или компонентов раствора.

Кроме компенсации недостаточной селективности сенсоров, применение массивов сенсоров с перекрестной чувствительностью позволяет снизить предел обнаружения по сравнению с аналогичными сенсорами, используемыми отдельно [50]. Выигрыш в селективности и в пределе обнаружения с помощью массива сенсоров даже при анализе относительно простых по составу растворов составляет до 10 раз. В случае анализа растворов сложного состава эффект может быть более значительным.

Другой интересной чертой работоспособности массивов сенсоров является возможность проводить потенциометрические измерения, не используя электрод сравнения. В этом случае измеряется разность потенциалов между всеми парами сенсоров в массиве [51]. Очевидно, что некоторые из полученных таким образом разностей потенциалов будут избыточными, и они при обработке данных отбрасываются. Показано, что аналитические характеристики электронного языка не зависят от использования электрода сравнения при измерениях, по крайней мере для некоторых приложений.

Весьма перспективной для аналитической практики является способность систем типа «электронный язык» к распознаванию и идентификации многокомпонентных жидкостей примерно так же, как это делают люди. Такой метод обычно называют методом отпечатка пальцев. Этот вид анализа совершенно нетипичен не только для ионоселективных электродов, но и для других традиционных методов. Результатом работы мультисенсорной системы может быть интегральная оценка, химический образ анализируемой жидкости — ее «отпечаток пальцев». Этот образ может совпадать или не совпадать для различных анализируемых жидкостей и на этом основании делается вывод об их идентичности или различии. Особенно необычно то, что электронный язык может различать жидкости неизвестного состава без какой-либо предварительной информации о качественном или количественном составе образцов. А вот для проведения классификации и идентификации с помощью электронного языка необходима предварительная калибровка инструмента. Эта способность электронного языка открывает новый и перспективный подход к анализу качества многих продуктов и определению соответствия продукта заданному стандарту.

Наиболее необычным свойством рассматриваемых мультисенсорных систем является их способность к распознаванию вкуса и его количественной оценке. В данном случае система калибруется (обучается) по ряду стандартных растворов или образцов продуктов, охарактеризованных дегустаторами с точки зрения типа и количественной оценки (интенсивности) вкуса. Если система способна детектировать ключевые вещества, определяющие вкус (далеко не всегда, кстати, известные в явном виде), то после такого обучения электронный язык приобретает способность «дегустировать» неизвестные продукты с выдачей информации о типе и интенсивности их вкуса.

### Некоторые аналитические приложения систем типа «электронный язык»

К настоящему времени опубликовано большое число работ, посвященных различным приложениям мультисенсорных систем типа «электронный язык». В связи с ограниченным объемом данной публикации ниже будут перечислены только некоторые аналитические задачи, решаемые с помощью электронных языков, и основные объекты анализа. Более подробное описание можно найти в соответствующих статьях, ссылки на которые приведены, а также в обзорах, посвященных электронным языкам [1, 33, 52].

Мультисенсорные системы типа «электронный язык» могут применяться для решения разнообразных аналитических задач, как традиционных для химических сенсоров — количественный анализ растворов, так и для нетипичных — распознавание, идентификация и классификация. В последнем случае целью анализа является распознавание различных продуктов или сортов одного и того же продукта, установление соответствия стандарту их качества, а также установление подлинности и выявление подделок. В последнее время большое внимание уделяется использованию электронных языков для мониторинга промышленных процессов и контроля качества, заключающегося как в определении концентраций ключевых компонентов, так и в оценке соответствия общего качества процесса или продукта стандарту. Чрезвычайно востребовано искусственное определение вкуса с помощью аналитического инструмента в пищевой и фармацевтической промышленности, что представляется одним из интереснейших будущих практических приложений электронных языков.

Самыми распространенными объектами анализа с использованием электронных языков являются пищевые продукты. Описано применение электронных языков для анализа фруктовых соков [3, 53—55] (рис. 3), минеральных вод [56—58], прохладительных напитков [58], кофе [58, 59], чая [60—62], молока и молочнокислых продуктов [3, 63—65], вина [57, 66, 67], мизо (японская паста из сои) [68], сакэ [69, 70], растительных масел [71], фруктов [72], овощей [73], мяса [74], рыбы [58]. Как правило, электронный язык используется для распознавания и классификации перечисленных продуктов, реже — для их количественного анализа. Описано применение электронного языка для определения концентраций неорганических катионов и анионов, анионов органических кислот, аминокислот, полифенолов, а также таких параметров, как общая или титруемая кислотность [57, 58, 67], количество бактерий в портящемся молоке [63]. Пр продемонстрирована возможность использования электронного языка для мониторинга и определения концентраций ключевых компонентов биотехнологических процессов производства пищевых продуктов, таких как закваска для сыров [75], мизо [68] и сакэ [70].

С помощью электронного языка изучалась возможность оценки вкуса растворов типичных вкусовых ве-

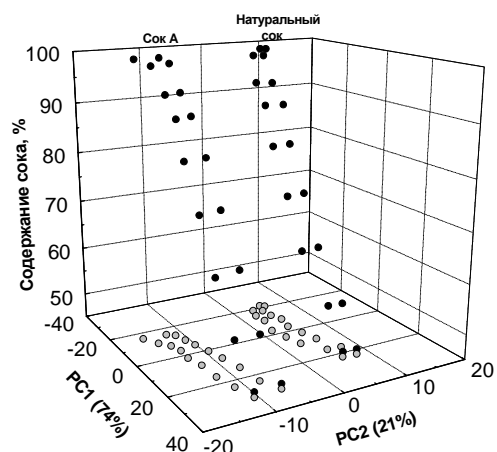


Рис. 3. Результаты анализа двух образцов апельсинового сока с помощью системы типа «электронный язык».

Сок А приготовлен из концентрата, натуральный сок — свежесвыделенный из фруктов. Электронный язык позволяет обнаружить 1% добавленной в сок воды. Результаты обработаны методом главных компонент (PCA, координаты PC)

ществ как индивидуальных, так и смешанных; смесей растворов вкусовых веществ с продуктами или лекарствами, а также собственно различных продуктов и лекарственных рецептов. Как правило, оцениваются несколько характеристик вкуса, важных для данного конкретного продукта, например, вкус, кислотность и текстура кофе [58] (рис. 4), насыщенность вкуса и привкус топленого молока в молоке [65], «диетичность» (степень различия между регулярными и легкими вариантами напитка) в пепси-коле [58] и т.д. Основная задача при оценке вкуса лекарственных препаратов заключается в измерении интенсивности горького вкуса активных веществ и эффективности его маскировки подсластителями и ароматизаторами [76—78].

Объекты, анализируемые с помощью электронного языка, не ограничиваются пищевыми продуктами. В

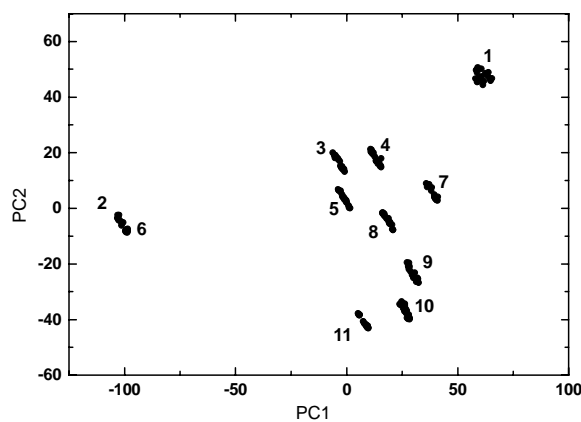


Рис. 4. Результаты анализа с помощью системы типа «электронный язык» на основе потенциометрических сенсоров восьми индивидуальных сортов кофе (1—8) и трех коммерческих продуктов (смесей индивидуальных сортов) (9—11)



частности, мультисенсорные системы применяли для мониторинга и определения основных компонентов в питательных средах, используемых для выращивания микроорганизмов [79], для распознавания различных питательных сред [80], для мониторинга процесса очистки питьевой воды [81], для определения содержания неорганических анионов и катионов переходных металлов в модельной грунтовой, шахтной и морской водах [25, 26, 82—85], а также в дыму мусоросжигательных заводов (после поглощения дыма жидкостью) [36], для количественного анализа диализирующих растворов, используемых в аппаратах «искусственная почка» [86] и др.

Идея одновременно использовать для анализа пищевых продуктов системы жидкостных и газовых сенсоров возникла в свете того факта, что люди пробуют продукты и оценивают их вкус и аромат одновременно, используя и обоняние, и чувство вкуса. Важно подчеркнуть, что чувствительность и селективность сенсоров, используемых в электронных носках и языках, значительно отличаются от откликов биологических рецепторов и, соответственно, роль искусственных сенсорных систем и их вклады в конечный результат могут существенно отличаться от природных аналогов. Тем не менее такие гибридные системы «электронный нос + электронный язык» были применены для распознавания вина [66], фруктовых соков [87], молока и даже образцов мочи [64] в клинических целях. Идея использования гибридных систем представляется интересной, хотя до настоящего времени не было продемонстрировано ее реальных преимуществ перед использованием одного только электронного языка отдельно.

Как упомянуто выше, применение электронных языков не ограничивается только контролем пищевых продуктов и процессов, хотя многие публикации последних трех лет посвящены именно этим темам [88—126]. Есть примеры использования электронных языков для анализа оливковых масел [88, 89] и различных напитков [90]. Значительное внимание уделяется вопросам распознавания и классификации вин и крепких спиртных напитков [91—93]. Показано, что необычные возможности систем типа «электронный язык» позволяют проводить даже такие сложные исследования, как распознавание и классификация по возрасту вин определенного типа, в частности, португальского порто [94].

Продемонстрирована возможность использования сенсорных систем для определения микробиологической активности, в частности для контроля за чистотой (загрязнением) технологического оборудования для микробиологических процессов [95], для выявления воспалительных заболеваний (мастит) у коров [96] или бактериального заболевания, например пробкового дуба [97], из которого изготавливаются пробки для закупорки бутылок с вином. В этих случаях детектирование микробиологических эффектов осуществляется путем отслеживания интегрального изменения химического состава среды с помощью сенсоров системы «электронный язык». При этом точность результата (правильность определения наличия заболеваний) состав-

ляет около 95%, а в случае детектирования мастита у коров не зависит от породы, возраста, условий кормления и содержания животных.

На аналогичной идее основано применение сенсоров «электронный язык» для мониторинга биотехнологических, в частности, ферментативных процессов [75, 79, 98]. Это практическая реализация многомерного, так называемого «умного» или «мягкого» варианта промышленного мониторинга. Возможность такого мониторинга особенно ценна, поскольку процесс слежения за ферментацией может осуществляться практически в режиме реального времени, а решение, например о прерывании текущего процесса, режим которого отклонился от нормы, может быть принято оперативно и на ранней его стадии, что экономит много времени, массу средств и материальных ресурсов в промышленных условиях. Такие приложения сенсорных систем особенно важны, так как большинство биотехнологических процессов контролируется крайне слабо и, как правило, вмешательство в ход процесса невозможно, а постфактум изменить уже ничего нельзя. «Умный» мониторинг с помощью системы типа «электронный язык» позволяет контролировать и изменить ситуацию.

Еще одной областью, где применение систем типа «электронный язык» видится перспективным, является мониторинг качества и аутентичности пищевых продуктов, в частности, овощей и фруктов. Некоторые приложения сенсорных систем для этих целей описаны в [99—101].

Известны некоторые необычные, «непищевые» варианты применения систем типа «электронный язык», например, для анализа нерадиоактивных редкоземельных элементов в отработавшем ядерном топливе [102, 103], для контроля форм и переходов соединений ванадия различной валентности в катализе [104].

Значительное внимание уделяется в последние годы вопросам разработки новых сенсоров, а также исследованию поведения сенсорных систем различных модальностей, в частности проточных и проточно-инжекционных [105—113].

Некоторые общие вопросы развития сенсорных систем и обзорные работы последних лет приведены в [114—126].

Таким образом, исследования в области сенсорных систем типа «электронный язык» активно развиваются, а работ по данной тематике публикуют все больше ученых из разных стран. Например, в этой статье рассмотрены работы 27-ми исследовательских групп, наиболее активных в этой области в последние годы, из 22 стран мира.

### Заключение

Мультисенсорные системы типа «электронный язык» представляют собой перспективную междисциплинарную область науки. В настоящее время продемонстрирована возможность использования таких систем для количественного анализа, контроля качества, а также распознавания и классификации в пищевой и фармацев-

тической промышленности, медицине, для аналитического контроля объектов окружающей среды. Наличие корреляции между откликом электронного языка и человеческим восприятием вкуса — важное и очень перспективное свойство таких систем с практической точки зрения. Первые коммерческие электронные системы типа «электронный язык» уже доступны в настоящее время. Но это направление только развивается, а значительная часть знаний все еще остается эмпирической. Необходимы новые усилия по изучению механизма отклика сенсоров к различным анализам, созданию новых сенсорных композиций, а также по разработке методик практического применения электронного языка для решения конкретных задач. В наше время и, очевидно, в ближайшие годы в этой области происходит и будет происходить бурный прогресс.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Vlasov Yu., Legin A., Rudnitskaya A. *Anal. Bioanal. Chem.*, 2002, v. 373, p. 136—142.
2. Toko K. *Meas. Sci. Technol.*, 1998, v. 9, p. 1919—1936.
3. Winqvist F., Wide P., Lundstrom I. *Anal. chim. acta*, 1997, v. 357, p. 21—25.
4. Haber F., Klemensiewicz Z. *Z. Phys. Chem. (Leipzig.)*, 1909, S. 67, Bd. 385—392.
5. Никольский Б.П., Матерова Е.А. Ионоселективные электроды. Л.: Химия, 1980.
6. Камман К. Работа с ионоселективными электродами. М.: Мир, 1980.
7. Vlasov Yu., Bychkov E. *Ion-Selective Electrode Rev.*, 1987, v. 9, p. 5—93.
8. Bakker E., Buhlmann P., Pretsch E. *Chem. Rev.*, 1997, v. 97, p. 3083—3132.
9. Buhlmann P., Pretsch E., Bakker E. *Ibid.*, 1998, v. 98, p. 1593—1687.
10. Janata J., Josowicz M., Vanysek P., DeVaney D.M. *Anal. Chem.*, 1998, v. 70, p. 179R—208R.
11. Schiffman S.S., Pearce T.C. *Handbook of Machine Olfaction. Electronic Nose Technology*. Eds. T.C. Pearce, S.S. Schiffman, H.T. Nagle, J.W. Gardner. Darmstadt: Wiley-VCH, 2003, Ch. 1.
12. Stewart G.F., Amerine M.A. *Introduction to Food Science and Technology*. New York: Academic Press, 1973.
13. Kawamura Y., Kare M.R. *Umami: A Basic Taste*. New York: Marcel Dekker, 1987.
14. Moncrieff R.W. *J. Appl. Physiol.*, 1961, v. 16, p. 742—748.
15. Persaud K., Dodd G.H. *Nature*, 1982, v. 299, p. 352—355.
16. Otto M., Thomas J.D.R. *Anal. Chem.*, 1985, v. 57, p. 2647—2651.
17. Beebe K., Kowalski B. *Ibid.*, 1988, v. 60, p. 2273—2276.
18. Beebe K., Uerz D., Sandifer J., Kowalski B. *Ibid.*, 1988, v. 60, p. 66—71.
19. Forster R.J., Regan F., Diamond D. *Ibid.*, 1991, v. 63, p. 876—881.
20. Forster R.J., Diamond D. *Ibid.*, 1992, v. 64, p. 1721—1724.
21. Diamond D., Forster R.J. *Anal. chim. acta*, 1993, v. 276, p. 75—81.
22. Hartnett M., Diamond D., Barker P.G. *Analyst*, 1993, v. 118, p. 347—354.
23. van der Linden W.E., Bos M., Bos A. *Anal. Proc.*, 1989, v. 26, p. 329—331.
24. Bos M., Bos A., van der Linden W.E. *Anal. chim. acta*, 1995, v. 233, p. 31—39.
25. Власов Ю.Г., Легин А.В., Рудницкая А.М. *Ж. аналит. химии*, 1997, т. 52, № 8, с. 837—842.
26. Легин А.В., Рудницкая А.М., Смирнова А.Л., Львова Л.Б., Власов Ю.Г. *Ж. прикл. химии*, 1999, т. 72, № 1, с. 114—120.
27. Hayashi K., Yamanaka M., Toko K., Yamafuji K. *Sensors and Actuators B*, 1990, v. 2, p. 205—209.
28. Toko K. *Mater. Sci. Eng. C*, 1996, v. 4, p. 69—82.
29. Toko K. *Sensors and Actuators B*, 2000, v. 64, p. 205—215.
30. Toko K., Yasuda R., Ezaki S., Fujiyoshi T. *Trans. IEE Japan E*, 1998, v. 118, p. 1—5.
31. Kanai Y., Shimizu M., Uchida H., Nakahara H., Zhou C.G., Maekawa H., Katsube T. *Sensors and Actuators B*, 1994, v. 20, № 2—3, p. 175—179.
32. Sasaki Y., Kanai Y., Uchida H., Katsube T. *Ibid.*, 1995, v. 25, № 1—3, p. 819—822.
33. Legin A., Rudnitskaya A., Vlasov Yu. In: *Integrated Analytical Systems, Comprehensive Analytical Chemistry. V. XXXIX*. Ed. S. Alegret. Amsterdam: Elsevier, 2003, p. 437.
34. Schoning M., Schmidt C., Schubert J., Zander W., Mesters S., Kordos P., Luth H., Legin A., Seleznev B., Vlasov Yu. *Sensors and Actuators B*, 2000, v. 68, p. 254—259.
35. Mourzina Yu., Schoning M., Schubert J., Zander W., Legin A., Vlasov Yu., Luth H. *Anal. chim. acta*, 2001, v. 433, p. 103—110.
36. Мортенсен Дж., Легин А.В., Ипатов А.В., Рудницкая А.М., Власов Ю.Г., Хьюлер К. *Ж. прикл. химии*, 1999, т. 72, с. 8533—8536.
37. Paolesse R., Di Natale C., Burgio M., Martinelli E., Mazzone E., Pallechi G., D'Amico A. *Sensors and Actuators B*, 2003, v. 95, p. 400—405.
38. Saurina J., Lopez-Aviles E., Le Moal A., Hernandez-Cassou S. *Anal. chim. acta*, 2002, v. 464, p. 89—94.
39. Gallardo J., Alegret S., Munoz R., De-Roman M., Leija L., Hernandez P.R., del Valle M. *Anal. Bioanal. Chem.*, 2003, v. 377, p. 248—253.
40. Winqvist F., Krantz-Rulcker C., Wide P., Lundstrom I. *Meas. Sci. Technol.*, 1998, v. 9, № 12, p. 1937—1946.
41. Winqvist F., Holmin S., Krantz-Rulcker C., Wide P., Lundstrom I. *Anal. chim. acta*, 2000, v. 406, № 2, p. 147—157.
42. Winqvist F., Lundstrom I., Wide P. *Sensors and Actuators B*, 1999, v. 58, № 1—3, p. 512—517.
43. Arrieta A., Rodriguez-Mendez M.L., de Saja J.A. *Ibid.*, 2003, v. 95, p. 357—363.
44. Lavigne J.J., Savoy S., Clevenger M.B., Ritchie J.E., McDaniel B., Yoo S.J., Anslын E.V., McDevitt J.T., Shear J.B., Neikirk D. *J. Amer. Chem. Soc.*, 1998, v. 120, № 25, p. 6429—6430.

45. Riul A. Jr., Dos Santos D.S. Jr., Wohnrath K., Di Tommazo R., Carvalho A.C.P.L.F., Fonseca F.J., Oliveira O.N. Jr., Taylor D.M., Mattoso L.H.C. *Langmuir*, 2002, v. 18, p. 239—245.
46. Riul A. Jr., Malmegrim R.R., Fonseca F.J., Mattoso L.H.C. *Biosensors and Bioelectronics*, 2003, v. 18, p. 1365—1370.
47. Martens H., Naes T. *Multivariate calibration*. Wiley & Sons Ltd., 1989.
48. *Neural Computing*. Neural Ware, Pittsburg, USA. 1997.
49. Эсбенсен К. Анализ многомерных данных. Барнаул: изд-во Алт. ун-та, 2003.
50. Legin A., Rudnitskaya A., Vlasov Yu., Di Natale C., D'Amico A. *Sensors and Actuators B*, 1999, v. 58, p. 464—468.
51. Legin A., Rudnitskaya A., Vlasov Yu., D'Amico A., Di Natale C. *Proc. of 8<sup>th</sup> Inter. Conf. Electroanalysis*, Bonn, Germany, 2000, A 27.
52. Toko K. In: *Integrated Analytical Systems, Comprehensive Analytical Chemistry*. V. XXXIX. Ed. S. Alegret. Amsterdam: Elsevier, 2003, p. 487.
53. Sasaki Y., Kanai Y., Uchida H., Katsube T. *Sensors and Actuators B*, 1995, v. 25, p. 819—822.
54. Legin A., Rudnitskaya A., Vlasov Yu., Di Natale C., Davide F., D'Amico A. *Ibid.*, 1997, v. 44, p. 291—296.
55. Легин А.В., Рудницкая А.М., Макарычев-Михайлов С.М., Горячева О.Е., Власов Ю.Г. *Сенсор*, 2002, т. 1, с. 2—7.
56. Iiyama S., Yahiro M., Toko K. *Sens. Mater.*, 1995, v. 7, p. 191—201.
57. Legin A., Rudnitskaya A., Vlasov Yu., Di Natale C., Mazzone E., D'Amico A. *Electroanalysis*, 1999, v. 11, p. 814—820.
58. Легин А.В., Рудницкая А.М., Селезнев Б.Л., Власов Ю.Г. *Сенсор*, 2002, т. 1, с. 8—15.
59. Fukunaga T., Toko K., Mori S., Nakabayashi Y., Kanda M. *Sens. Mater.*, 1996, v. 8, p. 47—56.
60. Ivarsson P., Holmin S., Hoejer N.-E., Krantz-Ruelcker C., Winqvist F. *Sensors and Actuators B*, 2001, v. 76, p. 449—452.
61. Ivarsson P., Kikkawa Yu., Winqvist F., Krantz-Ruelcker C., Hoejer N.-E., Hayashi K., Toko K., Lundstrom I. *Anal. chim. acta*, 2001, v. 449, p. 59—63.
62. Lvova L., Legin A., Vlasov Yu., Cha G.S., Nam H. *Sensors and Actuators B*, 2003, v. 91, p. 32—38.
63. Winqvist F., Krantz-Rülcker C., Wide P., Lundstrom I. *Meas. Sci. Technol.*, 1998, v. 9, p. 1937—1946.
64. Di Natale C., Paolesse R., Macagnano A., Mantini A., D'Amico A., Legin A., Lvova L., Rudnitskaya A., Vlasov Yu. *Sensors and Actuators B*, 2000, v. 64, p. 15—21.
65. Yamada H., Mizota Y., Toko K., Doi T. *Mater. Sci. Eng. C*, 1997, v. 5, № 1, p. 41—45.
66. Baldacci S., Matsuno T., Toko K., Stella R., De Rossi D. *Sens. Mater.*, 1998, v. 10, p. 185—200.
67. Legin A., Rudnitskaya A., Lvova L., Vlasov Yu., Di Natale C., D'Amico A. *Anal. chim. acta*, 2003, v. 484, p. 33—44.
68. Imamura T., Toko K., Yanagisawa S., Kume T. *Sensors and Actuators B*, 1996, v. 37, p. 179—185.
69. Arikawa Y., Toko K., Ikezaki H., Shinha Y., Ito T., Oguri I., Baba S. *Sens. Mater.*, 1995, v. 7, p. 261—270.
70. Arikawa Y., Toko K., Ikezaki H., Shinha Y., Ito T., Oguri I., Baba S. *J. Fermentation Bioeng.*, 1996, v. 82, p. 371—376.
71. Vlasov Yu., Seleznev B., Ivanov A., Rudnitskaya A., Legin A. *Proc. of 5<sup>th</sup> Italian Conf. Sensors and Microsystems*, Lecce, Italy, 2000, p. 57.
72. Kikkawa Y., Toko K., Yamafuji K. *Sens. Mater.*, 1993, v. 5, p. 83—90.
73. Legin A., Rudnitskaya A., Seleznev B., Sparfel G., Doré C. *Acta Horticulturae (ISHS)*, 2004, v. 634, № 183, p. 183—191.
74. Legin A., Rudnitskaya A., Seleznev B., Vlasov Yu., Velikzhanin V. In: *Artificial Chemical Sensing: Olfaction and the Electronic Nose (ISOEN 2001)*. Eds. J.R. Stetter, W.R. Penrose. The Electrochemical Society Inc. USA, Proc. vol. 2001-15, 2001, p. 114.
75. Esbensen K., Kirsanov D., Legin A., Rudnitskaya A., Mortensen J., Pedersen J., Vognsen L., Makarychev-Mikhailov S., Vlasov Yu. *Anal. Bioanal. Chem.*, 2004, v. 378, № 391, p. 391—395.
76. Tagaki S., Toko K., Wada K., Ohki T. *J. Pharm. Sci.*, 2001, v. 90, p. 2042—2046.
77. Uchida T., Kobayashi Y., Miyana Y., Toukubo R., Ikezaki H., Taniguchi A., Matsuyama K. *Chem. Pharm. Bull.*, 2001, v. 49, p. 1336—1343.
78. Miyana Y., Tanigake A., Nakamura T., Kobayashi Y., Ikezaki H., Taniguchi A., Matsuyama K., Uchida T. *Int. J. Pharm.*, 2002, v. 248, p. 207—211.
79. Turner C., Rudnitskaya A., Legin A. *J. Biotechnol.*, 2003, v. 103, p. 87—91.
80. Soderstrom C., Winqvist F., Krantz-Rulcker C. *Sensors and Actuators B*, 2003, v. 89, p. 248—253.
81. Krantz-Rülcker C., Stenberg M., Winqvist F., Lundström I. *Anal. chim. acta*, 2001, v. 426, p. 217—224.
82. Власов Ю.Г., Легин А.В., Рудницкая А.М., Д'Амиго А., Ди Натале К. *Ж. аналит. химии*, 1997, т. 52, с. 1214—1217.
83. Власов Ю.Г., Легин А.В., Рудницкая А.М., Бутгенбах С., Элерт А. *Ж. прикл. химии*, 1998, т. 71, с. 1577—1580.
84. Легин А.В., Селезнев Б.Л., Рудницкая А.М., Власов Ю.Г. *Радиохимия*, 1999, т. 41, с. 86—89.
85. Taniguchi A., Naito Y., Maeda N., Sato Y., Ikezaki H. *Sens. Mater.*, 1999, v. 11, p. 437—446.
86. Legin A., Smirnova A., Rudnitskaya A., Lvova L., Vlasov Yu. *Anal. chim. acta*, 1999, v. 385, p. 131—135.
87. Winqvist F., Lundstrom I., Wide P. *Sensors and Actuators B*, 1999, v. 58, p. 512—517.
88. Cosio M.S., Ballabio D., Benedetti S., Gigliotti C. *Food Chemistry*, 2007, v. 101, p. 485—491.
89. Apetrei C., Gutierrez F., Rodriguez-Mendez M.L., de Saja J.A. *Sensors and Actuators B*, 2007, v. 121, p. 567—575.
90. Ciosek P., Wroblewski W. *Talanta*, 2007, v. 71, p. 738—746.
91. Legin A., Rudnitskaya A., Seleznev B., Vlasov Yu. *Anal. chim. acta*, 2005, v. 534, № 1, p. 129—135.
92. Apetrei C., Apetrei I.M., Nevares I., del Alamo M., Parra V., Rodriguez-Mendez M.L., De Saja J.A. *Electrochim. acta*, 2007, v. 52, p. 2588—2594.
93. Buratti S., Ballabio D., Benedetti S., Cosio M.S. *Food Chemistry*, 2007, v. 100, p. 211—218.

94. Rudnitskaya A., Delgadillo I., Legin A., Rocha S.M., Costa A.-M., Simões T. *Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems*, 2007, v. 87, p. 50—56.
95. Söderström C., Rudnitskaya A., Legin A., Krantz-Rülcker C. J. *Biotech.*, 2005, v. 119, № 3, p. 300—308.
96. Mottram T., Rudnitskaya A., Legin A., Fitzpatrick J.L., Eckersall P.D. *Biosensors and Bioelectronics*, 2007, v. 22, p. 2689—2693.
97. Rudnitskaya A., Delgadillo I., Rocha S.M., Costa A.-M., Legin A. *Anal. chim. acta*, 2006, v. 563, № 1—2, p. 315—318.
98. Legin A., Kirsanov D., Rudnitskaya A., Iversen J.J.L., Seleznev B., Esbensen K.H., Mortensen J., Houmüller L.P., Vlasov Yu. *Talanta*, 2004, v. 64, p. 766—772.
99. Auger J., Arnault I., Legin A., Rudnitskaya B., Sparfel G., Dore C. *Int. J. Environ. Anal. Chem.*, 2005, v. 85, p. 971—980.
100. Rudnitskaya A., Kirsanov D., Legin A., Beullens K., Lammertyn J., Nicolai B.M., Irudayaraj J. *Sensors and Actuators B*, 2006, v. 116, № 1—2, p. 23—28.
101. Beullens K., Kirsanov D., Irudayaraj J., Rudnitskaya A., Legin A., Nicolai B.M., Lammertyn J. *Ibid.*, 2006, v. 116, № 1—2, p. 107—115.
102. Кирсанов Д.О., Легин А.В., Бабаин В.А., Меднова О.А., Власов Ю.Г. *Вест. СПбГУ*, 2007, т. 4, № 4, с. 101—106.
103. Legin A.V., Kirsanov D.O., Rudnitskaya A.M., Babain V.A. *Czech. J. Phys.*, 2006, v. 56 D, p. 271—277.
104. Rudnitskaya A., Evtuguin D.V., Gamelas J.A.F., Legin A. *Talanta*, 2007, v. 72, p. 497—505.
105. Leone I.I., Sehra G., Cole M., Hesketh P., Gardner J.W. *Sensors and Actuators B*, 2006, v. 118, p. 349—355.
106. Iliev B., Lindquist M., Robertsson L., Wide P. *Fuzzy Sets and Systems*, 2006, v. 157, p. 1155—1168.
107. Gutes A., Ibanez A.B., Cespedes F., Alegret S., del Valle M. *Anal. Bioanal. Chem.*, 2005, v. 382, p. 471—476.
108. Gallardo J., Alegret S., del Valle M. *Talanta*, 2005, v. 66, p. 1303—1309.
109. Gutierrez M., Alegret S., del Valle M. *Biosensors and Bioelectronics*, 2007, v. 22, p. 2171—2178.
110. Gutierrez M., Alegret S., Caceres R., Casadesus J., Marfa O., del Valle M. *Computers and Electronics in Agriculture*, 2007, v. 57, p. 12—22.
111. Cortina-Puig M., Munoz-Berbel X., del Valle M., Munoz F.J., Alonso-Lomillo M.A. *Anal. chim. acta*, 2007, v. 597, p. 231—237.
112. Sohn Y.-S., Goodey A., Anslyn E.V., McDevitt J.T., Shear J.B., Neikirk D.P. *Biosensors and Bioelectronics*, 2005, v. 21, p. 303—312.
113. Lvova L., Martinelli E., Mazzone E., Pede A., Paolesse R., Di Natale C., D'Amico A. *Talanta*, 2006, v. 70, p. 833—839.
114. Vlasov Yu., Legin A., Rudnitskaya A., Di Natale C., D'Amico A. *Pure and App. Chem.*, 2005, v. 77, № 11, p. 1966—1983.
115. Cortina M., Duran A., Alegret S., del Valle M. *Anal. Bioanal. Chem.*, 2006, v. 385, p. 1186—1194.
116. Calvo D., Duran A., del Valle M. *Anal. chim. acta*, 2007, v. 600, p. 97—104.
117. Cortina-Puig M., Munoz-Berbel X., Alonso-Lomillo M.A., Munoz-Pascual F.J., del Valle M. *Talanta*, 2007, v. 72, p. 774—779.
118. Ciosek P., Wroblewski W. *Analyst*, 2007, v. 132, p. 963—978.
119. Ciosek P., Maminska R., Dybko A., Wroblewski W. *Sensors and Actuators B*, 2007, v. 127, p. 8—14.
120. Verrelli G., Francioso L., Paolesse R., Siciliano P., Di Natale C., D'Amico A., Logrieco A. *Ibid.*, 2007, v. 123, p. 191—197.
121. Wiziack N.K.L., Paterno L.G., Josepetti Fonseca F., Capparelli Mattoso L.H. *Ibid.*, 2007, v. 122, p. 484—492.
122. Pioggia G., Di Francesco F., Marchetti A., Ferro M., Ahluwalia A. *Biosensors and Bioelectronics*, 2007, v. 22, p. 2618—2623.
123. Pioggia G., Di Francesco F., Marchetti A., Ferro M., Leardi R., Ahluwalia A. *Ibid.*, 2007, v. 22, p. 2624—2628.
124. Gutes A., Cespedes F., del Valle M. *Anal. chim. acta*, 2007, v. 600, p. 90—96.
125. Legin A., Rudnitskaya A., Clapham D., Seleznev B., Lord K., Vlasov Yu. *Anal. Bioanal. Chem.*, 2004, v. 380, p. 36—45.
126. Li L., Naini V., Ahmed S.U. *J. Pharm. Sci.*, 2007, v. 96, p. 2723—2734.