

ТЕОРІЯ І МЕТОДИ ПРОЕКТУВАННЯ СКЛАДНИХ СИСТЕМ

УДК 004.9

М. Лобур, О. Матвійків, О. Файтас
Національний університет “Львівська політехніка”,
кафедра систем автоматизованого проектування

МЕТОДИ СПЕКТРОСКОПІЇ ТА ОБРОБКА ДАНИХ СПЕКТРАЛЬНОГО АНАЛІЗУ

© Лобур М., Матвійків О., Файтас О., 2011

Проаналізовано сучасні методи спектроскопії в медицині, розглянуто їх класифікацію. Наведено огляд портативних спектроскопічних систем, проаналізовано переваги і недоліки їх використання, складові для спектроскопічного аналізу. Розглянуто методи класифікації спектрів, наведено концептуальну схему обробки отриманих даних та їх класифікацію. Оглянуто сфери застосування портативних спектроскопічних систем.

Ключові слова: спектроскопія, спектр, спектроскопічний аналіз, лабораторія на чипі, CMOS матриці, CCD матриці, нейронні мережі.

This article provides an analysis of modern methods of spectroscopy in medicine, examined their classification. Conducted a review of portable spectroscopic systems, analysis of the advantages and disadvantages of their use. Analysis of components for spectroscopic analysis. Review of methods of the spectrum classification. Brought a conceptual diagram of processing the received data and its classification. Review of applications portable spectroscopic systems.

Keywords: spectroscopy, spectrum, spectroscopy analysis, lab-on-chip, CMOS, CCD, neural networks.

Вступ

Розвиток сучасних мікротехнологій вимагає вдосконалення спектроскопічних методів дослідження і діагностики. Сучасні біохімічні технології розвиваються в напрямку інтеграції і мініатюризації декількох стадій хімічної обробки, реакцій, процесів поділу і детектування в єдиному приладі. З введенням інтегральних мікросхем в електроніці і подальшою заміною дискретних елементів на високопродуктивні чипи, мікропроцесори та мікроконтролери, дослідники в галузях хімії та біології розвивають ідеї щодо інтегрування біохімічних і біоаналітичних процесів. У цій галузі істотним поштовхом став розвиток МЕМС технологій, зокрема рідинних і оптичних. МЕМС відкрило можливість створювати рідинні мікрочипи в масовій кількості, використовуючи групову технологію і високий ступінь відтворюваності кожного пристрою. При цьому, крім очевидних переваг мініатюризації аналітичних систем, таких як зменшення габаритів, ваги, витрат реагентів і відходів, інтегрування в одному чипі кількох реакторів, змішувачів, екстракторів, насосів, дозаторів дає змогу реалізувати всі стадії пробопідготовки, дозування, змішування реагентів, очищення, розділення та аналізу проби в одному пристрої. Розмір таких систем становить декілька квадратних сантиметрів, і виникає можливість появи цілого класу нових пристроїв з новими функціональними, призначеними для користувача та аналітичними характеристиками.

Перший досвід комерційного впровадження мікрочипових пристроїв вказує на те, що розвиток аналітичної техніки та медичного діагностичного обладнання відкриває перед хіміками-аналітиками і біохіміками широкий вибір мікрочипів залежно від різних завдань. У зв'язку з цим постає початкове завдання розроблення нових конструкцій лаб-чипів та вдосконалення існуючих методів оптичної діагностики, які б давали можливість створювати багатофункціональні мікрочипові системи для експрес-тестів та аналізів.

Метою статті є розгляд переваг мікропотоківих МЕМС пристроїв, аналіз їхнього застосування в різних прикладних галузях, а також розроблення структурної схеми вбудованої обробки та класифікації даних на основі спектроскопічного аналізу.

1. Методи спектроскопії

Спектроскопія – розділ науки і техніки, що вивчає взаємодію між речовиною і випромінюванням і застосовує отримані результати для вирішення різних прикладних завдань (визначення хімічного складу, вимірювання температури, тиску, деформації тощо)[1].

Спектроскопічні методи поділяються за природою випромінювання (електромагнітна електронна, механічна та мас-спектроскопія) та за процесом виміру (поглинання, випромінювання та емісія), також їх можна класифікувати за довжиною хвиль: ультрафіолетового, видимого, інфрачервоного діапазону тощо.

Така класифікація позначається і на виборі обладнання для спектрометра. На рис. 1 показано будову найпростішого спектрометра – пристрою для вимірювання спектра. Він складається з джерела випромінювання, детектора, пробірки з рідиною та двох монохроматорів.

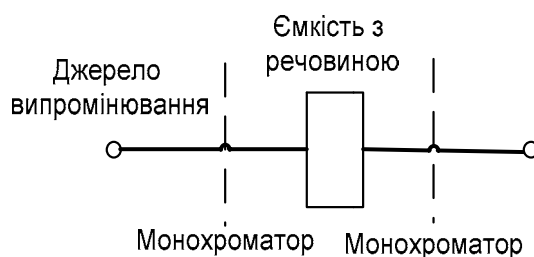


Рис. 1. Схема простого спектрометра

Найуніверсальнішими джерелами світла є ксенонові дугові лампи високого тиску. Вони забезпечують практично неперервний спектральний вихід в діапазоні 270–700 нм, за винятком декількох вузьких ліній в області 450 нм. Більшу інтенсивність випромінюють ртутні лампи високого тиску. Ртутно-ксенонові лампи мають високу інтенсивність в ультрафіолетовій області і мають більший спектральний вихід. Лазер випромінює світло високої освітленості з дуже вузькою довжиною хвилі, зазвичай у 0,01 нм. Недоліком цього методу є те, що довжини хвилі лазера не можна сильно змінити [2].

Світлодіоди поділяються на світлодіоди з випромінюванням червоного, синього та білого. Вони мають малий час прогріву і високу стабільність. Для повнокольорових OLED необхідно, щоб вони випромінювали блакитний (450–470 нм), зелений (500–550 нм) і червоний (650–700 нм) кольори.

Монохроматори призначені для виділення з отриманого випромінювання необхідної довжини джерела випромінювання та необхідної довжини випромінювання речовини. Як монохроматор використовують дифракційні решітки. Інтенсивність світла, яке проходить через монохроматор, приблизно пропорційне квадрату ширини щілини. Більші щілини підвищують рівень сигналу і так зменшують шум, який виникає внаслідок відбиття світла[2].

Детектори використовуються для перетворення світлового сигналу на електричний сигнал. Як детектор використовують CMOS, CCD матриці та фотодіоди

2. Будова та специфіка застосування пристроїв Lab-chip

Лабораторія-на-чипі (lab-on-chip, LOC) – це пристрій, який об'єднує одну або кілька функцій лаборатораторного аналізу на одному чипі розміром до декількох сантиметрів квадратних. LOC мають справу з обробкою надзвичайно малих об'ємів рідини. Вони можуть бути інтегровані з напівпровідниковими приладами, обробляти лабораторні дані.

Такі інтегровані системи використовують як портативні лабораторії для тестування і аналізу дуже малих хімічних, біологічних і медичних зразків. Клінічна медицина отримала значну вигоду від технології лабораторії-на-чипі для виявлення наркотиків, тестів для спостереження пандемій, моніторингу рівня глюкози, діабетичного контролю, діагностики захворювань і багатьох інших тестах. Лаб-чипи підвищили чисельність біомедичних випробувань, які передбачають змішування, аналіз і розділення зразків, які зазвичай складаються із суспензії клітин, нуклеїнових кислот, білків тощо. Можливі аналітичні, електричні або оптичні методи виявлення. Електричні методи виявлення залежать виключно від полярних властивостей молекул рідини зразків. Більшість аналітичних або оптичних методи вимагають маркування, що вимагає хемілюмінесценції, флуоресценції або радіоактивних маркерів [4].

Як правило, лаб-чипи складаються з мережі каналів, побудованих на основі напівпровідникової технології.

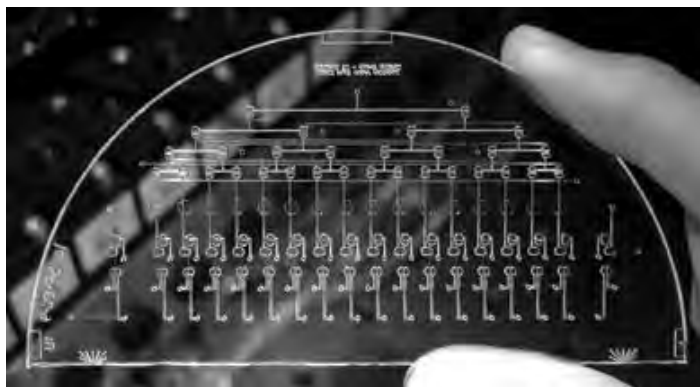


Рис. 2. Лабораторія на чипі [3]

LOC пристрої можуть бути виготовлені з багатьох видів матеріалів: полімерів, скла, кремнію або комбінацій цих матеріалів.

LOC забезпечують безліч переваг порівняно з традиційним аналізом[5]:

- низькі обсяги споживання рідини (менші витрати реагентів, менше відходів і менші обсяги проб для діагностики);
- швидкий аналіз і час відгуку через коротку відстань дифузії;
- паралелізм;
- краще управління процесом через швидший відгук системи (наприклад, тепловий контроль для екзотермічних хімічних реакцій);
- компактність системи;
- хімічні, радіоактивні або біологічні дослідження проводяться з вищим рівнем безпеки;
- висока відтворюваність даних.

Незважаючи на всі переваги, лаб-чипи мають деякі недоліки порівняно зі звичайними лабораторними аналізами:

- багато аспектів ще не повністю вивчені;
- відбите від стінок світло джерела випромінювання впливає на якість отриманого спектра;
- об'єднання фізичних і хімічних процесів ускладнює виготовлення лаб-чипів.

3. Аналіз портативних спектральних систем

Структура лабораторії на чипі не відрізняється від будови спектрометрів(рис. 3).

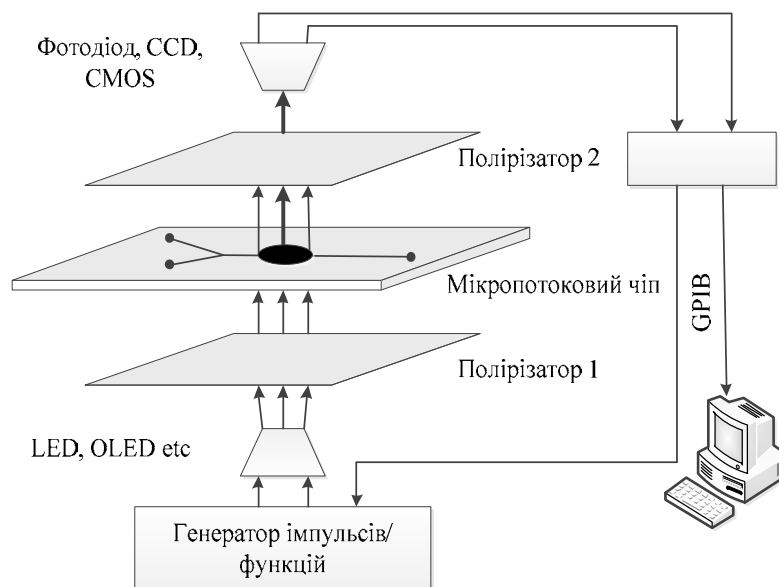


Рис. 3. Структура лабораторії-на-чипі [6]

Висока продуктивність, легша інтеграція, знижене енергоспоживання робить CMOS матриці найкращими для використання в LOC. Структуру CMOS матриці з АЦП наведено на рис. 4 [7].

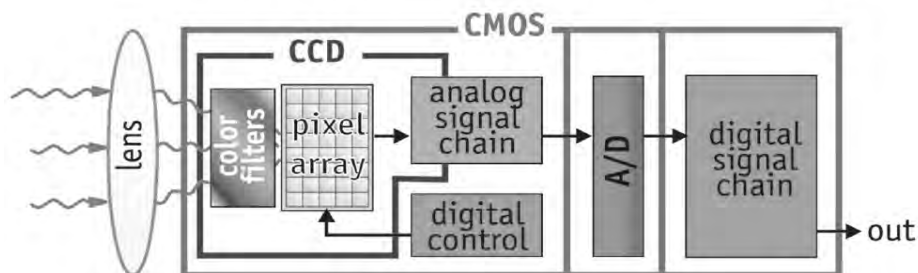


Рис. 4. Структура CMOS-матриці[7]

Лаб-чипи виготовлено з використанням фотолітографії. Спочатку у лаб-чипах використовували кремнієву підкладку, але пізніше її замінили чипами на скляну. У нових моделях використано полімерні матеріали замість кремнію і скла.

Прикладом таких портативних LOC є Qstick (рис. 5). Qstick – це usb-спектрометр, з випромінюванням в діапазоні 360–740 нм з кроком 1 нм, як детектор використано CCD матрицю [7]. Цей лаб-чип можна використовувати для хімічного аналізу, світлового аналізу, судово-медичної експертизи.



Рис. 5. Портативний лаб-чип Qstick [8]

4. Концептуальна схема обробки та класифікації спектрів

З бурхливим розвитком комп'ютерних технологій та мереж класифікація зображень широко використовується в багатьох областях. Основна мета класифікації зображень полягає у створенні принципів, за яким ми можемо розрізняти класи схожих зображень. Щоб розрізняти різні класи зображень, ми повинні спочатку отримати деякі особливості основних властивостей зображень. Потім ми використовуємо класифікатор для досягнення класифікації за допомогою подібності інформації в класі зображень.

Найпоширенішими методами є використання графів, кластеризації, нейронних мереж, байєсової ймовірності тощо.

Розглядаючи структуру CMOS матриці (рис. 4), бачимо, що вихідними даними є цифровий сигнал, і обробку та класифікацію такого сигналу даних можна інтегрувати в один чип. Це дасть змогу позбавитися від персонального комп'ютера (який присутній на структурі лабораторії-на-чипі) як елемента опрацювання даних.

Для класифікації сигналу необхідно його підсилити для отримання кращого результату. Цифровий сигнал зберігатимемо в частотній характеристиці, яку буде отримано за допомогою швидкого перетворення Фур'є. Щоб не класифікувати сигнал за всією його довжиною, ми виділимо лише необхідну амплітуду – це збільшить швидкодію.



Рис. 6. Процес обробки та класифікації сигналу

Модуль класифікації складається з модулів:

- навчання нейронної мережі;
- класифікації за допомогою нейронної мережі;
- даних.

Як засіб класифікації вибрано нейронну мережу як найпоширенішу та через велику кількість наявних моделей для класифікації сигналів, зображень тощо.

Для зручного зберігання та класифікації сигналу перетворимо його на двовимірний масив, який складатиметься з амплітуди і відповідної частоти. Для зберігання невеликих масивів кодових слів можна використовувати регістри. Але вже за необхідності зберігати десятки слів використання регістрів призводить до невиправдано великих апаратних витрат. Для зберігання великих об'ємів слів використаємо запам'ятовувальні пристрої (ЗП) із спеціальними мікросхемами, в кожній з яких може зберігатися інформація великого об'єму. Можна використати постійний запам'ятовувальний пристрій (ПЗП). ПЗП використовують для зберігання даних, команд, за якими цифрові пристрої функціонують. Можна використовувати перепрограмовані постійні запам'ятовувальні пристрої (ППЗП), але специфіка лабораторії-на-чипі робить це не доцільним.

Концептуальну структуру роботи з отриманими внаслідок спектрального аналізу даними зображено на рис. 7.

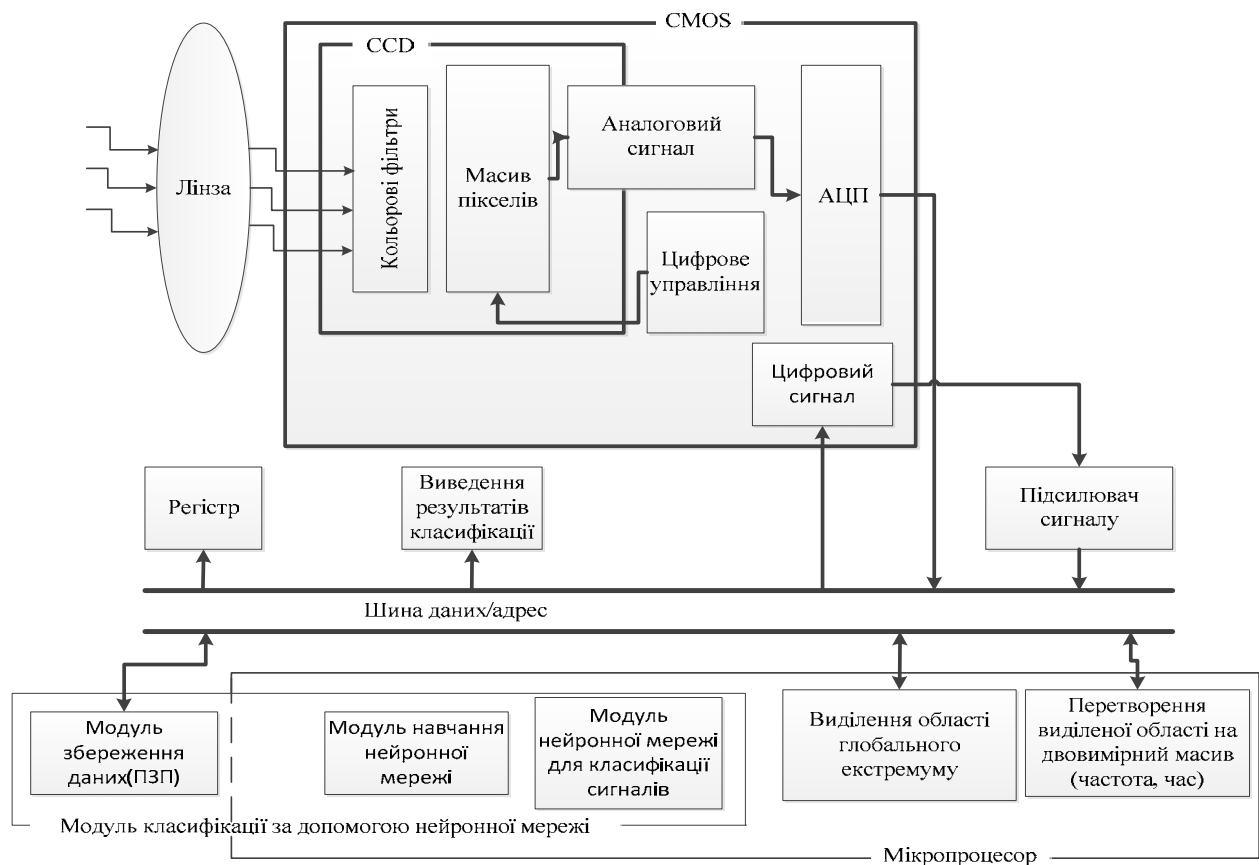


Рис. 7. Концептуальна структура обробки даних спектроскопічного аналізу

Ця структура являє собою інтеграцію процесу обробки та класифікації сигналу з CMOS матрицею.

5. Нейронна мережа

Як було сказано вище, як засіб класифікації спектра використовуватимемо нейронну мережу. Основна проблема використання нейронних мереж – відносно низька швидкість роботи, оскільки задачі, пов'язані з нейронними мережами, як правило, є ресурсоемними. Адже вибір оптимальної нейромережної моделі зазвичай пов'язаний з проведенням великої кількості експериментів, результати яких дають змогу судити про якість окремої моделі. Особливо великих затрат часу потребує процес навчання нейронної мережі, необхідність в прискоренні якого є дуже високою. Зважаючи на ці проблеми, найоптимальнішим типом для проектування та мікропроцесор є MLP (багатошаровий перцептрон), оскільки цей тип нейронної мережі використовує алгоритм зворотного поширення похибки, передбачає два проходи по всіх шарах мережі: прямий і зворотний.

Також цей тип має оптимальний метод навчання – алгоритм зворотного поширення похибки. Перевагами цього методу навчання є: локальність методу змін синоптичних ваг і порогів у багатошаровому перцептроні; ефективність методу обчислення всіх часткових похідних функцій вартості за вільними параметрами.

У роботі [9] наведено приклад багатошарового перцептрона для класифікації сейсмічних подій (рис. 8).

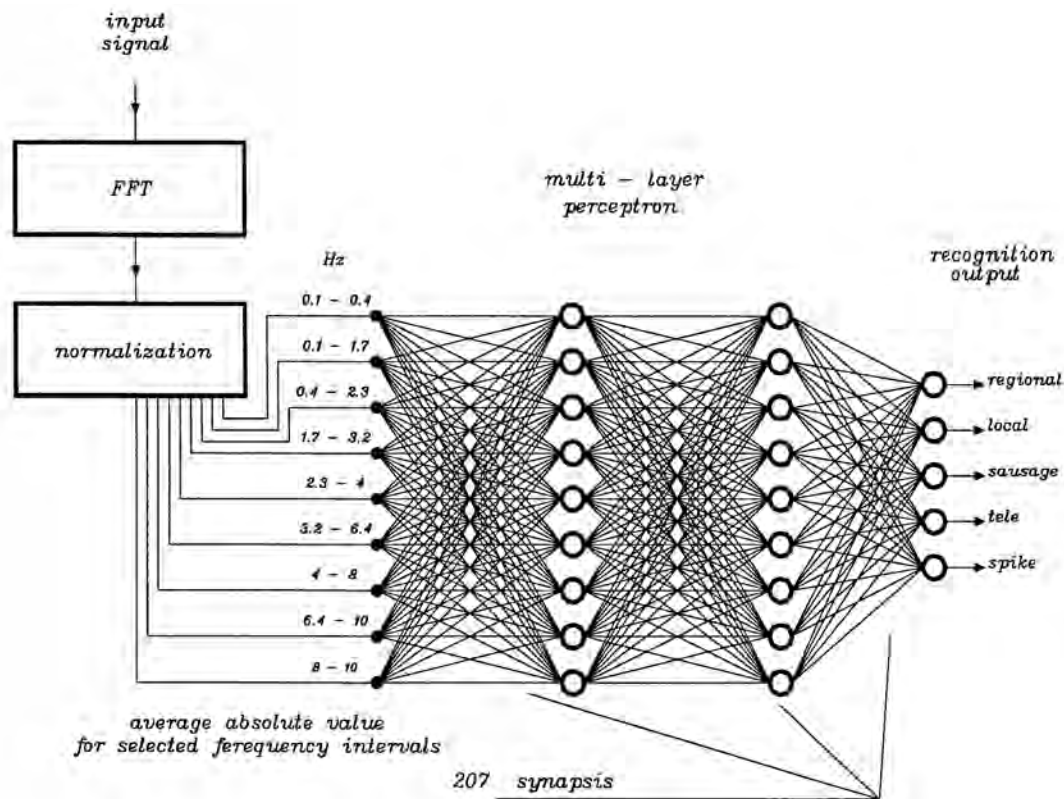


Рис. 8. Нейронна мережа для класифікації сейсмічних подій [9]

Інтеграція мікропроцесора з CMOS матрицею та використання нейронної мережі зробить лав-чипи автономними та більш функціональними.

Висновки

Наведено огляд методів спектрального аналізу та принципів побудови спектрометрів, розглянуто особливості побудови та роботи лав-чипів. Лабораторії-на-чипі можна розглядати як підмножину MEMS (мікроелектромеханічних систем), які містять багато компонентів, які вийшли з MEMS досліджень: мікронасоси, капіляри, клапани, датчики, важелі, сенсори. Однією з найбільших переваг лабораторії-на-чипі є невеликі розміри, паралельність і швидкодія. Існують також численні проблеми, проте це можна виправити реінжинірингом на рівні функціональності традиційного лабораторного обладнання.

Розроблено структурну схему обробки даних, отриманих спектральним аналізом, що дасть змогу обробляти та класифікувати спектри без використання комп'ютера. Такою інтеграцією можна пришвидшити розроблення багатфункціональних лав-чипів, що є надзвичайно важливим та актуальним завданням.

1. What is Spectroscopy?. Retrieved from Wikipedia: http://loke.as.arizona.edu/~ckulesa/camp/spectroscopy_intro.html 2. Unit 2 uv-visible spectrometr: http://vedyadhara.ignou.ac.in/wiki/images/0/01/Unit_2_UV-Visible_Spectrometry.pdf 3. Li, P. C. (2005). Lab on a chip for chemical an biological analysis and discovery. 4. Sekhon, B. S., & Kamboj, S. (2010). Microfluidics Technology for Drug Discovery and Development – An Overview 5. Microfabrication of biomedical lab-on-chip devices. A review, Athanasios T. Giannitsis, 109 Estonian Journal of Engineering, 2011, 17 , 2, 109-139 6. Banerjee, A., Y. Shuai, R. Dixit, I. Papautsky, and D. Klotzkin. 2010. Concentration dependence of fluorescence signal in a microfluidic fluorescence detector. Journal of Luminescence 130, (6): 1095-1100. 7. CMOS vs. CCD: Maturing Technologies, Maturing Markets by Dave Litwiller, in Photonics Spectra August 2005 8. Qstick data sheet for web: [http://www.rgb-laser.com/data/data_pdf_datasheet/Qstick %20data%20sheet%20for%20web.pdf](http://www.rgb-laser.com/data/data_pdf_datasheet/Qstick_%20data%20sheet%20for%20web.pdf) 9. Romeo G., (1994). Seismic signals detection and classification using artificial neural networks. Annali di Geofisica, vol. XXXVII, n.3, pp. 343-353.