

Экспериментальная установка на базе перестраиваемого в диапазоне волн 5.3–12.8 μm квантово-каскадного лазера для спектрального анализа выдыхаемого человеком воздуха

© А.В. Щербакова, Д.Р. Анфимов, И.Л. Фуфурин, И.С. Голяк, И.А. Трапезникова, Е.Р. Карева, А.Н. Морозов

МГТУ им. Н.Э. Баумана,
105005 Москва, Россия
e-mail: nastya_schs@mail.ru

Поступила в редакцию 31.12.2020 г.
В окончательной редакции 04.02.2021 г.
Принята к публикации 26.02.2021 г.

Представлены экспериментальная установка и метод анализа многокомпонентных газовых смесей, в том числе выдыхаемого человеком воздуха. Установка состоит из квантово-каскадного лазера, перестраиваемого в диапазоне длин волн 5.3–12.8 μm , с пиковой мощностью 150 mW и многопроходовой газовой кюветы Эрриота, позволяющей получить оптический путь до 76 м. Время регистрации одного спектра порядка 50 ms. Для ацетона и этанола, являющихся потенциальными биомаркерами некоторых заболеваний человека, экспериментально определен порог чувствительности на sub-ppm-уровне. Предложена система подготовки пробы и предварительной осушки, позволяющая анализировать как многокомпонентные газовые смеси, так и выдыхаемый человеком воздух. Предложены варианты применения описанной установки в биомедицинских приложениях.

Ключевые слова: абсорбционная инфракрасная спектроскопия, квантово-каскадный лазер, биомаркер, выдыхаемый воздух, биофотоника.

DOI: 10.21883/OS.2021.06.50986.7k-21

Введение

В настоящее время экспресс-диагностика различных патологий организма человека является актуальной задачей. Долгое время в области клинической медицины единственными доступными средствами диагностики многих заболеваний являлись различные инвазивные методы, такие как биопсия, лабораторные и лапароскопические методы [1,2] и т.д. Однако в связи с вмешательством в организм использование таких методов диагностики влечёт за собой большие риски осложнений. Дополнительным недостатком является то, что анализ полученной таким способом пробы может занимать от нескольких дней до нескольких недель. В настоящее время активно развиваются неинвазивные методы исследований патологий организма человека [3]. Такие способы диагностики не предполагают прямого вмешательства в организм человека, а время диагностирования занимает от нескольких секунд до нескольких часов.

Одним из перспективных неинвазивных методов исследований является анализ выдыхаемого человеком воздуха, основной целью которого является исследование качественного и количественного состава выдыхаемого воздуха на наличие определенных молекул-биомаркеров, которые могут являться косвенным признаком заболеваний человека [4–6]. Таким способом можно проводить скрининговую диагностику заболева-

ний, контролировать течение болезни и реакцию организма на проводимую терапию [7].

В настоящее время известно, что выдыхаемый воздух состоит более чем из 3000 различных соединений [8]. В состав выдыхаемого человеком воздуха входят летучие органические соединения (ЛОС) и неорганические соединения, такие как водяной пар, аммиак и многие другие вещества. Концентрация определенных биомаркеров может свидетельствовать о наличии различных патологических состояний. Например, ацетон можно рассматривать как один из биомаркеров диабета [7]. Однако выявление одного вещества, как правило, недостаточно [6] для точного определения заболевания. При изучении состояния здоровья человека и первичной диагностики заболеваний необходимо иметь возможность одновременного детектирования целого ряда как органических, так и неорганических летучих соединений [4].

В настоящее время целый ряд научных коллективов из нескольких стран проводят исследования для установления взаимосвязей между составом выдыхаемого воздуха и состоянием здоровья человека, а также разрабатывают методы экспресс-диагностики [8,9].

В работе [10] описаны основные биомаркеры и возможные заболевания, с которыми они связаны. В работе [11] отражены отдельные пороговые значения концентраций биомаркеров, соответствующие ряду заболеваний у некоторых групп пациентов. Для ряда заболеваний, таких как диабет [12], астма [13], рак легких [14,15],

пределы концентраций биомаркеров находятся на уровне от 10 ppb до единиц ppm, что обуславливает требования к чувствительности установки, предлагаемой в настоящей работе. Необходимо отметить, что одной болезни может соответствовать несколько веществ-биомаркеров.

Основными методами исследования выдыхаемого человеком воздуха являются масс-спектрометрия [16], электрохимические сенсоры [17], газовая хроматография [18], хромато-масс-спектрометрия, лазерная абсорбционная спектроскопия [19]. Установки, основанные на таких методах анализа пробы, могут занимать целые помещения, а время одного исследования существенно ограничивает возможности использования таких систем [20]. Метод спектроскопии ионной подвижности обладает высокой чувствительностью и способен регистрировать концентрации от долей до сотен ppb. Данный метод может использоваться для анализа выдыхаемого воздуха [21,22], однако необходимо отметить, что получаемые спектры ионной подвижности обладают достаточно низкой селективностью, ввиду чего база данных может составлять не более нескольких десятков веществ.

Лазерная инфракрасная (ИК) спектроскопия является перспективным методом анализа многокомпонентных газовых смесей, позволяющим обнаруживать вещества при концентрациях порядка ppb [23–25].

Для идентификации малых концентраций газов могут быть использованы методы, основанные на синхронном детектировании [26]. Чувствительность может быть повышена за счет увеличения оптического пути [27]. Существенным ограничением является настройка на конкретную длину волны в ИК спектре, что осложняет применение таких методов для случая сложных многокомпонентных смесей, таких как выдыхаемый человеком воздух.

В последнее время достигнут значительный прогресс в разработке лазерных систем в среднем ИК диапазоне, предназначенных для анализа дыхания. Перестраиваемая ИК лазерная спектроскопия является чувствительным методом для обнаружения целого ряда неорганических соединений, таких как NO и CO. До недавнего времени при использовании данного метода, как правило, применялись свинцово-солевые диодные лазеры, однако таким системам необходимо криогенное охлаждение [28,29], что затрудняет использование таких приборов в медицинских учреждениях.

Современное развитие квантово-каскадных (КК) лазеров в части ширины диапазона перестройки длины волны и мощности излучения [30] позволяет создавать новые экспериментальные установки с высокой чувствительностью и увеличенным спектральным разрешением [31], а также расширяет область их применения (от мониторинга промышленных процессов до биомедицинской диагностики) [32]. Так, например, перестраиваемая диодная лазерная абсорбционная спектроскопия с применением КК лазеров на межзонных

переходах позволяет обнаруживать этан на характерной спектральной линии $3.34 \mu\text{m}$ в выдыхаемом воздухе, что может свидетельствовать о раке легких и астме [33]. Предельное время обнаружения этана с концентрацией 1.2 ppb составляет 4 с.

В работе [24] проведено сравнение двух конфигураций газового анализатора с применением КК лазеров на характерной спектральной линии $5.2 \mu\text{m}$ для обнаружения NO на уровне концентрации ppb. Минимальная обнаруживаемая концентрация NO составила 3 ppb. Как правило, используются лазеры с перестройкой вблизи определенной длины волны в диапазоне перестройки не более нескольких десятков обратных сантиметров [34], что предполагает настройку метода на анализ отдельных газов. Для расширения спектрального диапазона может применяться фурье-спектроскопия с применением многопроходовых кювет Уайта [35] с использованием высокотемпературных широкополосных источников ИК излучения (глобаров). Однако кюветы Уайта при компактной базе менее метра позволяют получить оптический путь не более 10–15 м. Наибольшее значение числа переотражений позволяет получить схема Эрриота с астигматическими зеркалами [36]. Однако подобные кюветы разработаны для коллимированного лазерного излучения [37], что делает применение глобаров невозможным.

КК лазеры при комнатной температуре могут обеспечивать перестройку длины волны в широком диапазоне до 1000 cm^{-1} [38], что позволяет обнаруживать широкий перечень молекул-биомаркеров [30,37].

Таким образом, по параметрам селективности, времени анализа, а также массогабаритным характеристикам и стоимости как перспективного прибора, так и „стоимости одного сканирования“ ИК спектроскопия на базе КК лазеров занимает перспективную нишу в области анализа выдыхаемого человеком воздуха [3].

Как правило, для газового анализа веществ с применением КК лазеров используются источники излучения с перестройкой вблизи характерной линии поглощения веществ в диапазоне порядка нескольких cm^{-1} , что дает наибольшую чувствительность для анализа конкретного вещества, но не позволяет анализировать другие химические соединения, не имеющие селективных линий на заданной длине волны. Так, например, лазер с длиной волны $8.2 \mu\text{m}$ используется для исследования линий ацетона и метана [39], $5.2 \mu\text{m}$ — линии NO [40], $10.3 \mu\text{m}$ — аммиака [41]. В работе [42] используется лазер с перестройкой порядка 300 cm^{-1} для спектрального анализа нескольких линий поглощения ацетона.

Показана возможность применения широкополосных КК лазеров для обнаружения концентраций веществ на уровне 100 ppb [19], что позволяет применять данный метод для обнаружения молекул-биомаркеров в выдыхаемом человеком воздухе. В работе [19] отмечено, что линия одного вещества (этанола) может значительно исказить результаты измерения концентраций ацетона.

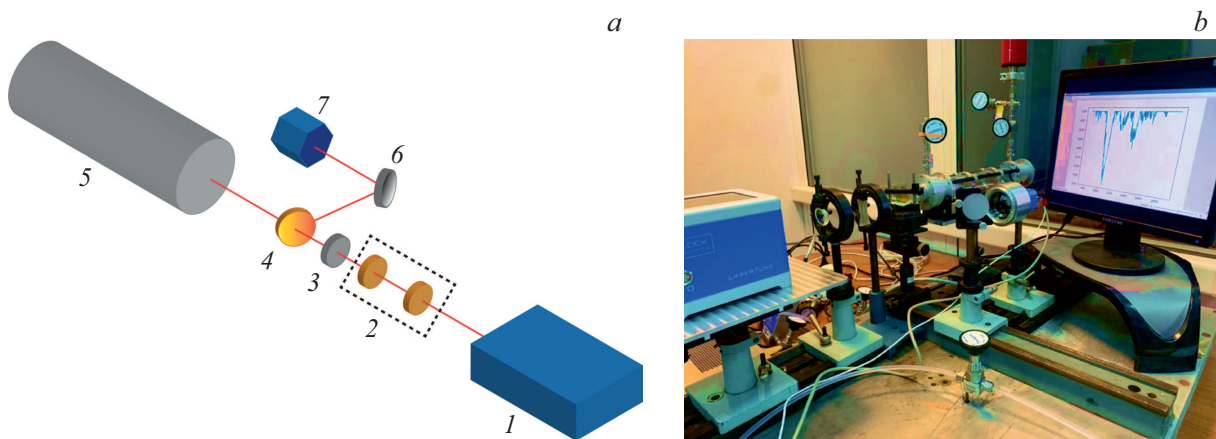


Рис. 1. (а) Принципиальная схема модуля анализа излучения. 1 — КК лазер; 2 — телескоп; 3 — фокусирующая линза; 4 — светоделитель 80/20; 5 — многопроходовая газовая кювета; 6 — плоское зеркало; 7 — фотоприемное устройство, оснащенное объективом. (б) Внешний вид модуля анализа излучения.

В случае широкополосного лазера можно обнаружить этанол в области спектра, в которой его линии не пересекаются с линиями ацетона, и учесть его присутствие при расчете концентрации ацетона.

В настоящей работе предлагается использовать широкополосный КК лазер с шириной перестройки порядка 1000 см^{-1} и астигматическую газовую кювету, позволяющую получить оптический путь порядка 76 м, значения концентраций обнаруживаемых веществ на уровне десятков ppm, а также регистрировать широкий круг газовых соединений, имеющих селективные линии поглощения в спектральном диапазоне $5.3\text{--}12.8\text{ }\mu\text{м}$. Время регистрации одного спектра порядка 50 ms, что позволяет за несколько секунд существенно повысить отношение сигнал/шум путем накопления сигнала. Описана система пробоподготовки и осушки воздушной пробы. Время заполнения кюветы пробой составляет 2–3 min, а полная отдувка кюветы осуществляется за 10–15 min.

Экспериментальная установка для анализа многокомпонентных газовых смесей

Система состоит из модуля анализа излучения и модуля пробоподготовки и подачи пробы. Экспериментальная установка предназначена для анализа как чистых веществ, так и газовых смесей в диапазоне длин волн $5.3\text{--}12.8\text{ }\mu\text{м}$ с минимальными обнаружимыми концентрациями на уровне долей ppm.

Модуль анализа излучения

Основными элементами модуля являются КК лазер, фотоприемное устройство (ФПУ), охлаждаемое элементами Пельтье, и многопроходовая газовая кювета

Эрриота. Принципиальная схема и внешний вид модуля анализа излучения представлены на рис. 1.

Принцип работы модуля заключается в следующем: ИК излучение от КК лазера 1 проходит через телескоп 2, создающий узкий параллельный пучок, который попадает на светоделитель 4, направляющий 80% излучения в многопроходовую газовую кювету 5. Телескоп приблизительно в два раза уменьшает поперечное сечение лазерного луча для устранения возможности виньетирования луча на входном окне кюветы. Телескоп состоит из собирающей линзы с фокусным расстоянием $f \sim 149\text{ mm}$ (Thorlabs, США) и рассеивающей линзы с $f \sim 75\text{ mm}$ (Thorlabs, США). Оптическая система многопроходовой газовой кюветы АМАС-76 (Aerodyne, США) предусматривает использование фокусирующей линзы 3 с $f \sim 350\text{ mm}$, фокусирующей лазерный луч в точке, находящейся на расстоянии от 1/2 до 1/3 от входного окна на оси кюветы. В кювете при базе 0.32 м происходит до 238 переотражений, что соответствует оптическому пути до 76 м. Потери мощности в кювете при максимальном оптическом пути составляют примерно 80%. После повторного прохождения через светоделитель 4 излучение отражается в плоском зеркале 6 и попадает в ФПУ 7.

Для юстировки ИК пучка в кювете используется лазер, излучающий в видимом диапазоне, расположенный соосно с ИК пучком, исходящим из КК лазера. В результате настройки на зеркалах кюветы появляется паттерн переотражений [34], по форме которого можно определить оптический путь, проходимый излучением в кювете. На рис. 2 приведен пример паттерна, соответствующего оптическому пути в 76 м, и паттерн, соответствующий длине оптического пути 6 м.

В качестве источника излучения используется КК лазер LaserTune (Block Engineering). Излучение перестраивается в спектральном диапазоне от 5.3 до

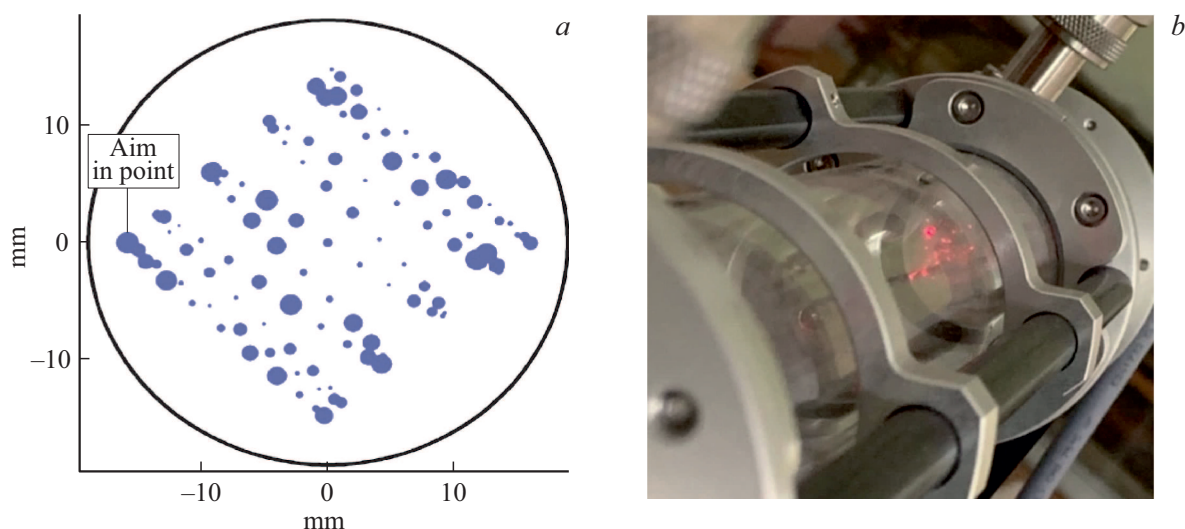


Рис. 2. (а) Расположение паттерна видимого лазера, соответствующего оптическому пути в 76 м. (б) Внешний вид паттерна, соответствующий оптическому пути 6 м.

$12.8\mu\text{m}$ с шагом 2 cm^{-1} . Лазер излучает в импульсном режиме с пиковой мощностью до 150 mW и средней мощностью около 20 mW. Длительность импульса составляет около 50 ns, а частота повторения — порядка 1 MHz.

В качестве фотоприемного устройства используется фотодетектор PVMI-4TE-10.6 (Vigo System S.A., Польша), состоящий из кадмий-ртуть-теллурического фотодиода с активной площадью $2\times 2\text{ mm}$, а также термоэлектрического контроллера с 4 ступенями охлаждения, обеспечивающими температуру активной области фотодетектора 198 К. Обнаружительная способность фотоприемника составляет значение $D^* = 6 \cdot 10^9\text{ cm Hz/W}$. Временное разрешение фотодетектора менее 3 ns, окно изготовлено из материала ZnSe.

Модуль пробоподготовки и подачи пробы

Принципиальная схема модуля пробоподготовки и подачи пробы представлена на рис. 3. Система работает в двух основных режимах: анализ малых концентраций одного тестового вещества (для определения пороговой чувствительности метода) и режим анализа многокомпонентных газовых смесей.

Перед началом работы с исследуемым веществом кювета вакуумируется с помощью насоса 6 MVP 015-2 DC (Vacuumbrand GmbH and CO KG, Германия) с давлением до 3.5 mbar. Нормальное рабочее давление составляет около 900–1000 mbar. После вакуумирования газовой кюветы тестовое вещество 2 проходит через регулятор расхода газа (РРГ) 3 типа GE50A (Bronkhorst, Нидерланды) с максимальным потоком в $110\text{ cm}^3/\text{min}$,

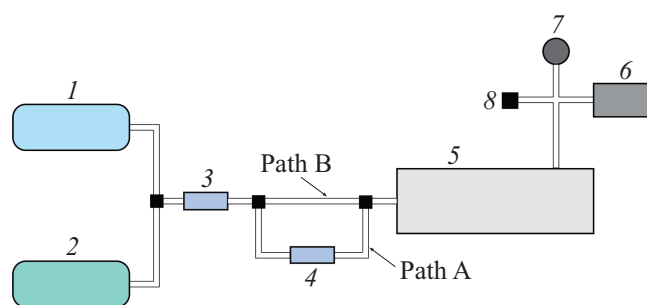


Рис. 3. Принципиальная схема модуля пробоподготовки и подачи пробы. 1 — азот; 2 — тестовое вещество; 3, 4 — регуляторы расхода газа; 5 — многопроходовая газовая кювета Эрриота; 6 — насос для откачки вещества из системы; 7 — вакуумметр; 8 — выход на атмосферу.

контролирующий скорость потока. При работе с многокомпонентными газовыми смесями проба перемещается по пути В (при этом доступ ко второму РРГ закрыт), попадая в газовую кювету 5. В кювете происходит накопление исследуемого вещества до необходимой концентрации. Для контроля концентрации в кювете используется вакуумметр 7 P-602CV (Bronkhorst, Нидерланды). В случае, если необходимо заполнить кювету веществом с концентрацией порядка минимально обнаружимой, газ перемещается в системе по пути А, где установлен дополнительный РРГ 4 типа FC-201CV (Bronkhorst, Нидерланды) с максимальным потоком в $22\text{ cm}^3/\text{min}$, который обладает большей точностью. При этом часть системы, соответствующая пути В, закрывается. После каждой серии экспериментов вещество откачивается с помощью насоса 6, а затем происходит продувка кюветы 1 азотом.

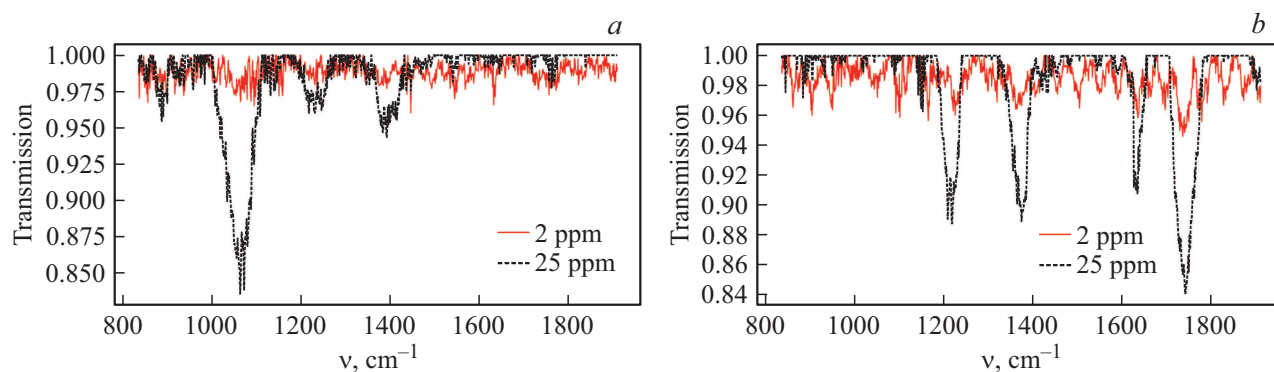


Рис. 4. Спектры (а) этанола и (б) ацетона при концентрациях 2 и 25 ppm.

Усредненные значения корреляции Пирсона экспериментальных и эталонных спектров для ацетона и этанола

Концентрация, ppm	Ацетон	Этанол
2	0.661	0.461
4	0.783	0.639
6	0.836	0.706
8	0.854	0.768
10	0.873	0.792
25	0.923	0.894
50	0.955	0.939
75	0.964	0.961
100	0.968	0.968

Апробация экспериментальной установки

В качестве исследуемых веществ использовались этанол и ацетон как возможные биомаркеры некоторых заболеваний [43,44].

На описанной экспериментальной установке проведена серия экспериментов по регистрации спектров пропускания тестовых веществ при различных концентрациях для определения чувствительности описанного метода спектрального анализа. Суть экспериментов заключалась в заполнении кюветы тестовым веществом и постепенном увеличении его концентрации. Для нескольких значений концентраций (2, 4, 6, 8, 10, 25, 50, 75, 100 ppm) записывались спектры пропускания вещества в кювете и рассчитывалась корреляция Пирсона с базовыми спектрами. Контроль над концентрацией осуществлялся с помощью вакуумметра и двух регуляторов расхода газа.

В результате проведения экспериментов получено 10 наборов по 9 спектров для ацетона и этанола. На рис. 4 приведены экспериментально полученные спектры ацетона и этанола при концентрациях 2 и 25 ppm.

В таблице представлены усредненные значения корреляций зарегистрированных спектров тестовых веществ

и эталонных спектров, входящих в состав базы данных, при различных концентрациях.

Для описанной экспериментальной установки, настроенной на оптический путь порядка 6 м, экспериментально определено значение минимально обнаружимой концентрации для этанола и ацетона на уровне 1–2 ppm. При настройке системы на максимальный оптический путь 76 м, а также с применением референтного фотоприемника, позволяющего уменьшить нестабильность мощности лазерного излучения, составляющей до 5% от максимального значения, чувствительность предлагаемого метода составит от 10 до 100 ppb для широкого перечня молекул-биомаркеров.

Для возможности анализа выдыхаемого человеком воздуха необходимо решать задачу распознавания веществ в многокомпонентных газовых смесях. Одним из возможных путей решения является использование методов байесовской оценки, параметрической оптимизации и двойной параметрической оптимизации [45]. Также существует метод многомерного прямого поиска [46]. Перспективными методами анализа являются методы машинного и глубокого обучения [47,48], с помощью которых для спектров с низким отношением сигнал/шум можно выделять отдельные вещества, а также исследовать многокомпонентные смеси [49,50]. Все приведенные методы реализуются для спектров в диапазоне длин волн 5.3–12.8 μm , что позволит успешно разделять вещества даже с пересекающимися спектральными линиями. Возможно применение метода последовательного вычитания обнаруженных веществ из спектров многокомпонентных газовых смесей [51].

Возможность применения в биомедицинских приложениях

Одним из основных компонентов выдыхаемого воздуха является водяной пар, который составляет около 6–7% от всей исследуемой пробы, в то время как концентрация исследуемых молекул-биомаркеров находится в диапазоне концентраций от ppm до ppt. В среднем ИК диапазоне спектра молекулы воды активно поглощают

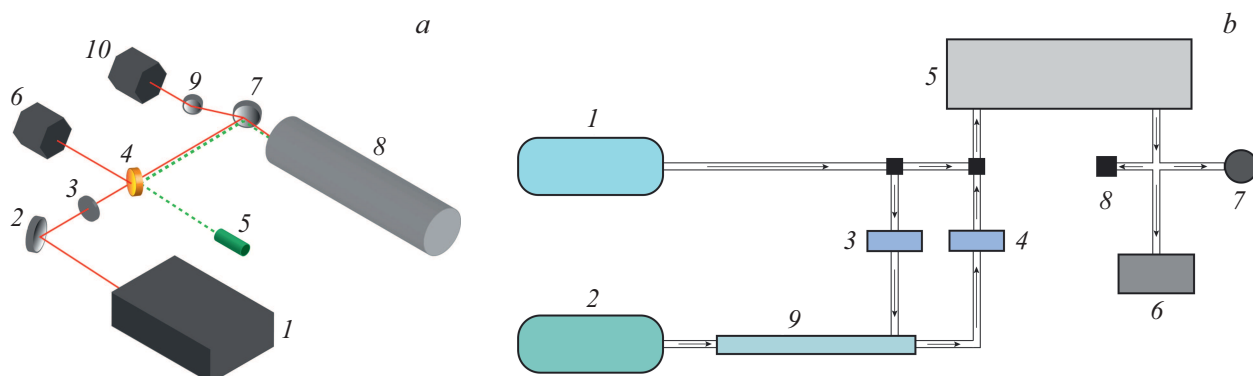


Рис. 5. Принципиальная схема (а) модуля анализа излучения и (b) модуля пробоподготовки и подачи пробы. На рис. а: 1 — КК лазер; 2 — плоское зеркало; 3 — фокусирующая линза; 4 — светоделитель 95/5; 5 — видимый лазер; 6 — референтное ФПУ; 7 — плоское зеркало; 8 — многопроходовая кювета; 9 — плоское зеркало; 10 — сигнальное ФПУ. На рис. б: 1 — баллон с азотом; 2 — тедларовый пакет; 3, 4 — регуляторы расхода газа; 5 — многопроходовая кювета; 6 — насос для откачки вещества из системы; 7 — вакуумметр; 8 — выход на атмосферу; 9 — мембранный осушитель воздуха.

ИК излучение, по этой причине осушка исследуемой пробы выдыхаемого воздуха критически важна.

Для взятия и хранения пробы могут использоваться тедларовые пакеты [3]. К их основным плюсам относятся наличие быстроразъемных соединений, долговременная герметичность и объем, необходимый для полного заполнения кюветы. Принципиальная схема экспериментальной установки, предлагаемой для биомедицинских приложений, представлена на рис. 5.

Принцип работы модуля анализа излучения в установке для биомедицинских приложений

Квантово-каскадный лазер генерирует ИК излучение, которое проходя через фокусирующую линзу 3 (рис. 5, а) с $f \sim 350$ mm, попадает на светоделитель 4, где, в свою очередь, разделяется в отношении 95/5. Линза фокусирует лазерный луч на расстоянии от 1/2 до 1/3 глубины кюветы, что соответствует оптической схеме астигматической кюветы Эрриота типа АМАС-76 (Aerodyne, США). Порядка 5% падающего излучения попадает на референтный фотоприемник 6, а 95% проходит дальше (5), соосно с лазером, излучающим в видимом диапазоне. Затем пучок, отражаясь в плоском зеркале 7, попадает в многопроходовую кювету 8. После многократных переотражений луч выходит из кюветы и, отражаясь в зеркале 9, попадает на сигнальное фотоприемное устройство 10. В качестве опорного и сигнального фотоприемника был выбран детектор типа РVMI-4TE (Vigo, Польша).

Спектральный анализ предлагается осуществлять дифференциальным методом по относительному спектру пропускания газовой смеси.

Взяв в расчет технические характеристики описанной установки (мощность лазерного источника, обнаружительную способность фотоприемного устройства,

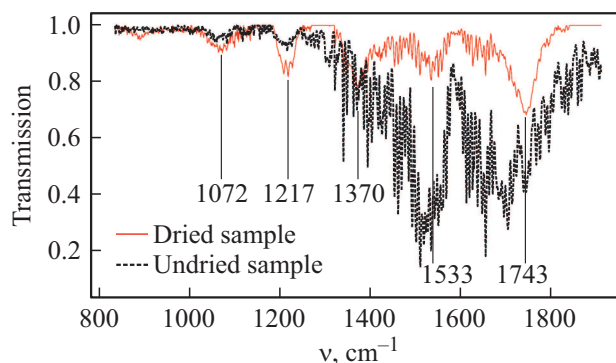


Рис. 6. Экспериментальный спектр выдыхаемого человеком воздуха с осушкой и без осушки.

потери излучения при прохождении оптической схемы, длину оптического пути в кювете), а также измерив ИК спектр для заданной концентрации, можно оценить для ряда чистых веществ (этанол, ацетон и пр.) предел обнаружения на уровне 10–50 ppb. Приведенная оценка чувствительности позволяет полагать, что описанная экспериментальная установка может применяться для анализа выдыхаемого человеком воздуха.

Принцип работы модуля пробоподготовки и подачи пробы в установке для биомедицинских приложений

Перед началом работы система продувается азотом (1, рис. 5, б). Проба собирается в тедларовый пакет 2, который с помощью быстроразъемного соединения подключается к системе. Затем происходит осушка пробы с помощью мембранного осушителя Nafion серии MD 9 (PermaPure LLC, США), и через регулятор расхода

газа 4 типа GE50A (Bronkhorst, Нидерланды) воздух попадает в кювету 5, где накапливается до заданного давления. Контроль за заполнением кюветы осуществляется с помощью вакуумметра 7. Далее происходит измерение спектра выдыхаемого воздуха, находящегося в кювете. Для возможности анализа выдыхаемого человеком воздуха может применяться методика последовательного измерения воздуха в комнате и выдыхаемого воздуха в этом же помещении [52]. Совместная обработка двух спектров позволит избавиться от основных неорганических соединений и сфокусировать внимание на веществах-биомаркерах, характерных для данного человека.

Пример экспериментального спектра пробы выдыхаемого воздуха, полученного на описанной экспериментальной установке, представлен на рис. 6. Из рис. 6 видно, что интенсивность линии воды в осушенной пробе снизилась в несколько раз по сравнению с неосушенной, что позволяет уменьшить вклад неорганических примесей и улучшить возможность обнаружения и идентификации молекул-биомаркеров в выдыхаемом человеком воздухе.

Заключение

Описана экспериментальная установка на основе широкополосного ИК КК лазера с шириной диапазона перестройки более 1000 cm^{-1} и многопроходовой газовой кюветы Эрриота для определения состава многокомпонентных газовых смесей. Экспериментально получены минимальные обнаружимые концентрации для ацетона и этанола на уровне единиц ppm. Для оптического пути порядка 76 м и с использованием референтного фотоприемника мы оцениваем чувствительность экспериментальной установки на уровне 10–50 ppb. Широкий диапазон перестройки лазера позволяет обнаруживать до нескольких сотен веществ-биомаркеров. Быстродействие описанной экспериментальной установки составляет 20 спектров в секунду, что существенно меньше времени пробоподготовки и позволяет накапливать данные для увеличения отношения сигнал/шум.

Полученная чувствительность позволяет обнаружить ряд основных биомаркеров, содержащихся в выдыхаемом человеком воздухе. Несмотря на большой разрыв между данными о наличии биомаркеров в выдыхаемом воздухе и клинически проверенными данными о состоянии здоровья человека, предложенный метод в перспективе может позволить проводить экспресс-диагностику состояния здоровья человека в медицинской практике.

Соблюдение этических норм

Настоящая работа не содержит каких-либо исследований с участием людей в качестве объектов исследований.

Финансирование работы

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 18-29-02-024.

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

Список литературы

- [1] Ansari A.A., Kosov A., Reddy A.C., Aeddula N.R., Vaikuntam A.K. // J. Renal Medicine. 2018. V. 2. N 2. P. 2.
- [2] Хатков И.Е., Барсуков Ю.А., Амроценко А.О., Алиев В.А., Кузьмичев Д.В., Тамразов Р.И., Гордеев С.С. // Онкологическая колопроктология. 2012. № 2. С. 35-39.
- [3] van Mastrigt E., Reyes-Reyes A., Brand K., Bhattacharya N., Urbach H.P., Stubbs A.P., de Jongste J.C., Pijnenburg M.W. // J. Breath Res. 2016. V. 10. N 2. P. 026003. doi 10.1088/1752-7155/10/2/026003
- [4] Stepanov E.V., Kasoev S.G. // Opt. Spectrosc. 2019. V. 126. N 6. P. 736–744. doi 10.1134/s0030400x19060249
- [5] Wallace L.A., Pellizzari E.D., Hartwell T.D., Sparacino C.M., Sheldon L.S., Zelon H. // Atmospheric Environment. 1985. V. 19. N 10. P. 1651–1661. doi 10.1016/0004-6981(85)90217-3
- [6] Ruzsányi V., Kalapos M.P. // J. Breath Res. 2017. V. 11. N 2. P. 024002. doi 10.1088/1752-7163/aa66d3
- [7] Alizadeh N., Jamalabadi H., Tavoli F. // IEEE Sensors J. 2020. V. 20. N 1. P. 5–31. doi 10.1109/jsen.2019.2942693
- [8] Selvaraj R., Vasa N.J., Nagendra S.M.S., Mizaikoff B. // Molecules. 2020. V. 25. N 9. P. 2227. doi 10.3390/molecules25092227
- [9] Gharra A., Broza Y.Y., Yu G., Mao W., Shen D., Deng L., Wu C., Wang Q., Sun X., Huang J., Xuan Z., Huang B., Wu S., Milyutin Y., Kloper-Weidenfeld V., Haick H. // Cancer Commun. 2020. V. 40. N 6. C. 273–278. doi 10.1002/cac2.12030
- [10] Степанов Е. В. // Труды института общей физики им. А.М. Прохорова. 2005. Т. 61. С. 5–47.
- [11] Lukash S.I. // Computer Means Networks and Systems. 2010. V. 9. P. 62–71.
- [12] Righettoni M., Tricoli A., Pratsinis S.E. // Anal. Chem. 2010. V. 82. N 9. P. 3581–3587. doi 10.1021/ac902695n
- [13] Schwaighofer A., Brandstetter M., Lendl B. // Chem. Soc. Rev. 2017. V. 46. N 19. P. 5903–5924. doi 10.1039/c7cs00403f
- [14] Wang C., Sahay P. // Sensors. 2009. V. 9. N 10. P. 8230–8262. doi 10.3390/s91008230
- [15] Smith D., Wang T., Sulé-Suso J., Španěl P., Haj A.E. // Rapid Commun. Mass Spectrom. 2003. V. 17. N 8. P. 845–850. doi 10.1002/rcm.984
- [16] Hansel A., Jordan A., Holzinger R., Prazeller P., Vogel W., Lindinger W. // International J. Mass Spectrometry and Ion Processes. 1995. V. 149–150. P. 609–619. doi 10.1016/0168-1176(95)04294-u
- [17] Di Natale C., Macagnano A., Martinelli E., Paolesse R., D'Arcangelo G., Roscioni C., Finazzi-Agrò A., D'Amico A. // Biosensors and Bioelectronics. 2003. V. 18. N 10. P. 1209–1218. doi 10.1016/s0956-5663(03)00086-1

- [18] Mendis S., Sobotka P.A., Euler D.E. // *Clinical Chemistry*. 1994. V. 40. N 8. P. 1485–1488. doi 10.1093/clinchem/40.8.1485
- [19] Centeno R., Mandon J., Harren F., Cristescu S. // *Photonics*. 2016. V. 3. N 2. P. 22. doi 10.3390/photronics3020022
- [20] Short L.C., Frey R., Benter T. // *Appl. Spectrosc.* 2006. V. 60. N 2. P. 217–222. doi 10.1366/000370206776023241
- [21] Шалтаева Ю.Р. // Спектрометрия ионной подвижности для различных применений. Сборник 15-й научно-технической конференции „Молодежь в науке“. Саров: РФЯЦ-ВНИИЭФ, 2016. С. 22–26.
- [22] Копылов Ф.Ю., Сыркин А.Л., Чомахидзе П.Ш., Быкова А.А., Шалтаева Ю.Р., Беляков В.В., Першенков В.С., Самотаев Н.Н., Головин А.В., Васильев В.К., Малкин Е.К., Громов Е.А., Иванов И.А., Липатов Д.Ю., Яковлев Д.Ю. // *Клиническая медицина*. 2013. Т. 91. № 10. С. 16–21.
- [23] Bashkin S.V., Karfidov A.O., Kornienko V.N., Lel'kov M.V., Mironov A.I., Morozov A.N., Svetlichnyi S.I., Tabalin S.E., Fufurin I.L. // *Opt. Spectrosc.* 2016. V. 121. N 3. P. 449–454. doi 10.1134/s0030400x16090058
- [24] Menzel L., Kosterev A.A., Curl R.F., Tittel F.K., Gmachl C., Capasso F., Sivco D.L., Baillargeon J.N., Hutchinson A.L., Cho A.Y., Urban W. // *Appl. Phys. B*. 2001. V. 72. N 7. P. 859–863. doi 10.1007/s003400100562
- [25] Ghorbani R., Schmidt F.M. // *Appl. Phys. B*. 2017. V. 123. N 5. P. 123–144. doi 10.1007/s00340-017-6715-x
- [26] Sengupta S.K., Farnham J.M., Whitten J.E. // *J. Chem. Educ.* 2005. V. 82. N 9. P. 1399–1401. doi 10.1021/ed082p1399
- [27] Kebabian P.L., Wood E.C., Herndon S.C., Freedman A. // *Environ. Sci. Technol.* 2008. V. 42. N 16. P. 6040–6045. doi 10.1021/es703204j
- [28] Namjou K., McCann P.J., Potter W.T. // *Breath Testing with a Mid-IR Laser Spectrometer, Application of Tunable Diode and Other Infrared Sources for Atmospheric Studies and Industrial Processing Monitoring II*. Denver, United States, International Society for Optics and Photonics. 1999. V. 3758. P. 74–80. doi 10.1117/12.366463
- [29] Moskalenko K.L., Nadezhinskii A.I., Adamovskaya I.A. // *Infrared Physics & Technology*. 1996. V. 37. N 1. P. 181–192. doi 10.1016/1350-4495(95)00097-6
- [30] Capasso F. // *Opt. Eng.* 2010. V. 49. N 11. P. 111102. doi 10.1117/1.3505844
- [31] Tittel F.K., Lewicki R. // *Woodhead Publ. Ltd, Cambridge*, 2013. V. 33. P. 579–629. doi 10.1533/9780857096401.3.579
- [32] McManus J.B. // *Opt. Eng.* 2010. V. 49. N 11. P. 111124. doi 10.1117/1.3498782
- [33] Li C., Dong L., Zheng C., Tittel F.K. // *Sensors and Actuators B: Chemical*. 2016. V. 232. P. 188–194. doi 10.1016/j.snb.2016.03.141
- [34] Tsai T., Wysocki G. // *Appl. Phys. B*. 2010. V. 100. N 2. P. 243–251. doi 10.1007/s00340-009-3865-5
- [35] McManus J.B., Kebabian P.L., Zahniser M.S. // *Appl. Opt.* 1995. V. 34. N 18. P. 3336–3348. doi 10.1364/ao.34.003336
- [36] Чернин С.М. Многоходовые системы в оптике и спектроскопии. М.: Физматлит, 2010. 241 с.
- [37] Curl R.F., Capasso F., Gmachl C., Kosterev A.A., McManus B., Lewicki R., Pusharsky M., Wysocki G., Tittel F.K. // *Chem. Phys. Lett.* 2010. V. 487. N 1–3. P. 1–18. doi 10.1016/j.cplett.2009.12.073
- [38] Deutsch E.R., Kotidis P., Zhu N., Goyal A.K., Ye J., Mazurenko A., Norman M., Zafiriou K., Baier M., Connors R. // *Active and Passive Infrared Spectroscopy for the Detection of Environmental Threats*. Chemical and Biological Sensing Technologies XI. Baltimore, United States, International Society for Optics and Photonics. 2014. V. 9106. P. 91060A. doi 10.1117/12.2058544
- [39] Schwarm K.K., Strand C.L., Miller V.A., Spearrin R.M. // *Appl. Phys. B*. 2019. V. 126. N 1. P. 126–136. doi 10.1007/s00340-019-7358-x
- [40] Mandon J., Hoögman M., Merkus P.J.F.M., van Amsterdam J., Harren F.J.M., Cristescu S.M. // *J. Biomed. Opt.* 2012. V. 17. N 1. P. 017003. doi 10.1117/1.JBO.17.1.017003
- [41] Manne J., Sukhorukov O., Jäger W., Tulip J. // *Appl. Opt.* 2006. V. 45. N 36. P. 9230–9237. doi 10.1364/AO.45.009230
- [42] Nadeem F., Mandon J., Khodabakhsh A., Cristescu S.M., Harren F.J. // *Sensors*. 2018. V. 18. N 7. P. 2050–2066.
- [43] van den Broek J., Abegg S., Pratsinis S.E., Güntner A.T. // *Nat. Commun.* 2019. V. 10. N 1. P. 178. doi 10.1038/s41467-019-12223-4
- [44] Rydosz A., Maciak E., Wincza K., Gruszczynski S. // *Sensors and Actuators B: Chemical*. 2016. V. 237. P. 876–886. doi 10.1016/j.snb.2016.06.168
- [45] Tabalina A.S., Anfimov D.R., Fufurin I.L., Golyak I.S. // *Infrared Quantum Cascade Laser Spectroscopy as Non-invasive Diagnostic Tests for Human Diseases*. Biomedical Spectroscopy, Microscopy, and Imaging. International Society for Optics and Photonics. 2020. V. 11359. P. 113591J. doi 10.1117/12.2555042
- [46] Морозов А.Н., Светличный С.И., Фуфурин И.Л. // *Вестник Московского государственного технического университета им. Н.Э. Баумана. Серия „Естественные науки“*. 2007. № 2. С. 3–13.
- [47] Fufurin I.L., Golyak I.S., Anfimov D.R., Tabalina A.S., Kareva E.R., Morozov A.N., Demkin P.P. *Machine Learning Applications for Spectral Analysis of Human Exhaled Breath for Early Diagnosis of Diseases*. Optics in Health Care and Biomedical Optics X. International Society for Optics and Photonics. 2020. V. 11553. P. 115531G. doi 10.1117/12.2584043
- [48] Acquarelli J., van Laarhoven T., Gerretzen J., Tran T.N., Buydens L.M.C., Marchiori E. // *Analytica Chimica Acta*. 2017. V. 954. P. 22–31. doi 10.1016/j.aca.2016.12.010
- [49] Fan X., Ming W., Zeng H., Zhang Z., Lu H. // *Analyst*. 2019. V. 144. N 5. P. 1789–1798. doi 10.1039/c8an02212g
- [50] Mazzone P.J., Hammel J., Dweik R., Na J., Czich C., Laskowski D., Mekhail T. // *Thorax*. 2007. V. 62. N 7. P. 565–568. doi 10.1136/thx.2006.072892
- [51] Кочиков И.В., Морозов А.Н., Светличный С.И., Фуфурин И.Л. // *Опт. и спектр.* 2009. Т. 106. № 5. С. 743–749.
- [52] Sakumura Y., Koyama Y., Tokutake H., Hida T., Sato K., Itoh T., Akamatsu T., Shin W. // *Sensors*. 2017. V. 17. N 2. P. 287. doi 10.3390/s17020287