

## **Экспериментальная установка на базе инфракрасного квантово-каскадного лазера для анализа микрокомпонентов выдыхаемого воздуха пациентов с диабетом первого типа**

**Небритова Ольга Александровна**

onebritova@bmstu.ru

МГТУ им. Н.Э. Баумана

**Фуфурин Игорь Леонидович**

igfil@mail.ru

МГТУ им. Н.Э. Баумана

**Морозов Андрей Николаевич**

amor@bmstu.ru

МГТУ им. Н.Э. Баумана

**Дёмкин Павел Павлович**

Demkin.Pavel1996@yandex.ru

МГТУ им. Н.Э. Баумана

*По данным Международной диабетической федерации (International Diabetes Federation), около 537 миллионов человек в мире страдают хроническим аутоиммунным заболеванием эндокринной системы – сахарным диабетом. Согласно статистическим данным, к 2030 г. число пациентов увеличится до 643 миллионов, к 2045 г. – 783 миллионов человек в мире. Неинвазивная диагностика позволяет выявить заболевание на ранней стадии. Описан метод диагностики диабета первого типа по выдыхаемому воздуху человека, основанный на инфракрасной спектроскопии с применением квантово-каскадного лазера в диапазоне 5,3...12,8 мкм (пиковой мощностью 150 мВт) и многоходовой газовой ячейки Эрриота с длиной оптического пути 76 м. Проведен анализ спектров выдыхаемого воздуха здоровых волонтеров и пациентов с диабетом первого типа. Показан метод ранней неинвазивной диагностики по совокупности нескольких микрокомпонентов (изопропанола и ацетона), позволяющий классифицировать заболевания с высокой точностью как в широком спектральном диапазоне, так и по концентрациям отдельных молекул-биомаркеров в выдыхаемом человеком воздухе.*

**Ключевые слова:** квантово-каскадный лазер, инфракрасная спектроскопия, диабет, биомаркеры, выдыхаемый воздух

### **Введение**

Сахарный диабет — нарушение метаболического гомеостаза, контролируемого инсулином, приводящее к нарушению углеводного и липидного обмена. По данным Международной диабетической федерации (International Diabetes Federation), около 537 миллионов человек в мире страдают хроническим аутоиммунным заболеванием эндокринной системы – сахарным диабетом. Согласно статистическим данным, к 2030 г. число пациентов увеличится до 643 миллионов, к 2045 г. – 783 миллионов человек в мире [1]. Сахарный диабет первого типа составляет всего около 10 % случаев диабета во всем мире, но все чаще встречается в раннем возрасте. Заболевание возникает в результате аутоиммунного разрушения  $\beta$ -клеток поджелудочной железы [2]. Таким образом возникает необходимость в разработке методов ранней неинвазивной диагностики по выделяемым биоматериалам человека, такие как слюна, выдыхаемый

воздух человека и т. д. Выдыхаемый воздух человека состоит из более 1000 летучих органических соединений [3]. Некоторые летучие органические соединения являются молекулами-биомаркерами определенных заболеваний. К примеру, у здорового волонтера средняя концентрация ацетона находится в диапазоне 290...870 ppb; у пациентов с подтвержденным диагнозом диабета — превышает 1800 ppb [4, 5]. Средняя концентрация изопропанола 500ppb и более 2000 ppb соответственно [6]. Помимо существующего «золотого стандарта» газовой хроматографии с масс-спектрометрией, существует интерес к спектральному анализу многокомпонентных газовых смесей в инфракрасном диапазоне [7].

## Экспериментальная установка анализа выдыхаемого человеком воздуха

Экспериментальная установка основана на методе инфракрасной лазерной спектроскопии и предназначена для высокочувствительного спектрального многокомпонентных газовых смесей, в том числе состава выдыхаемого человеком воздуха (рис. 1). Установка состоит из двух основных модулей: модуля анализа излучения и модуля пробоподготовки и подачи пробы.

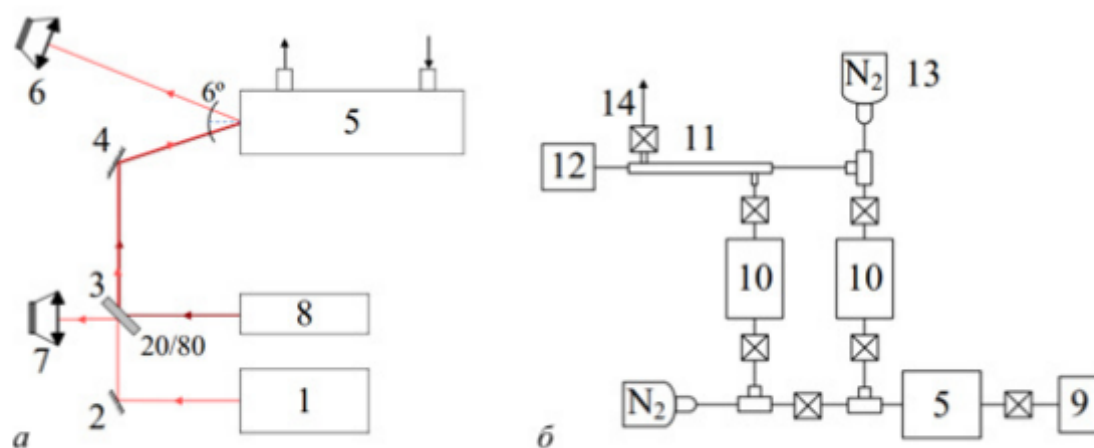


Рис. 1. Схема экспериментальной установки:

*а* — модуль анализа излучения; *б* — модуль пробоподготовки и подачи пробы; 1 — инфракрасный квантово-каскадный лазер; 2 — параболическое зеркало с золотым покрытием; 3 — светоделительная пластинка 20/80; 4 — зеркало; 5 — многопроходовая кювета; 6 — сигнальный фотоприемник; 7 — опорный фотоприемник; 8 — лазер видимого излучения; 9 — вакуумный насос газовой кюветы; 10 — регулятор расхода газа; 11 — мембранный (нафионовый) осушитель; 12 — тендаровый пакет для забора пробы; 13 — баллон с чистым азотом; 14 — выходной клапан внешнего контура мембранного осушителя

Модуль анализа излучения состоит из инфракрасного квантово-каскадного лазера 1 и кадмий-ртуть-теллурического фотоприемника 6, охлаждаемого каскадом ячеек Пельтье. Квантово-каскадный лазер (LaserTune, Block Engineering) излучает в широком спектральном диапазоне перестройки 5,3...12,8 мкм в импульсном режиме с пиковой мощностью до 150 мВт. Фотоприемник CdHgTe обладает обнаружительной способностью  $D^* \sim 6-8 \cdot 10^9$  см $\cdot$ Гц $^{1/2}$ /Вт. Излучение от инфракрасного квантово-каскадного лазера попадает на светоделитель 3 и в отношении 20/80 делится, так что 20 % попадает на опорный фотоприемник 7, а 80 % в многоходовую газовую ячейку. Для достижения максимального оптического пути в 76 метров излучение направляется во входной зрачок кюветы под углом в 3° к нормали кюветы. Настройка максимального оптического пути в ячейке 5 осуществляется по паттерну пере отражений

лазерного излучения видимого диапазона  $\delta$ , настроенного соосно с квантово-каскадным лазером  $l$ . После прохождения оптического пути в кювете лазерное излучение (порядка 20 % от входящего потока) выходит из выходного зрачка также под  $3^\circ$  и попадает на сигнальный фотоприемник  $b$  (рис. 1,  $a$ ) [8].

Анализируемая проба выдыхаемого воздуха человека предварительно собирается в тедларовый пакет  $12$ , который может герметично закрываться, и предназначен для кратковременных перевозок анализируемой воздушной пробы. Пакет  $12$  напрямую присоединяется к мембранному (нафионовому) осушителю  $11$ , который с помощью двухконтурной прокачки азотом  $N_2$   $13$  осушает анализируемую пробу. Газовая кювета вакуумируется при помощи вакуумного насоса  $9$ . Анализируемая проба подается с помощью двух регуляторов расхода газа  $10$  при постоянном контроле давления в газовой кювете (рис. 1,  $b$ ) [9].

## Исследуемые группы

В рамках данного исследования были исследованы пробы выдыхаемого воздуха двух групп: здоровые волонтеры и пациенты с поставленным диагнозом диабет первого типа (рис. 2).

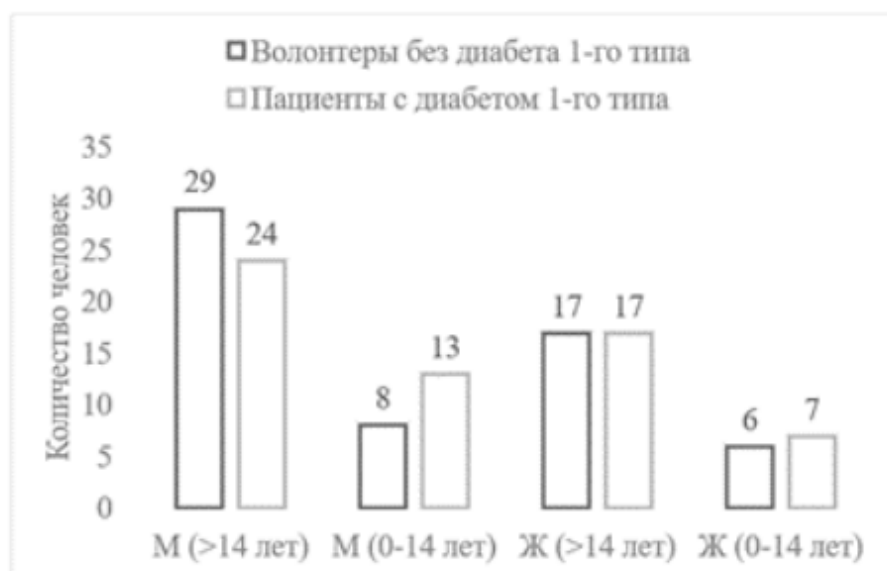
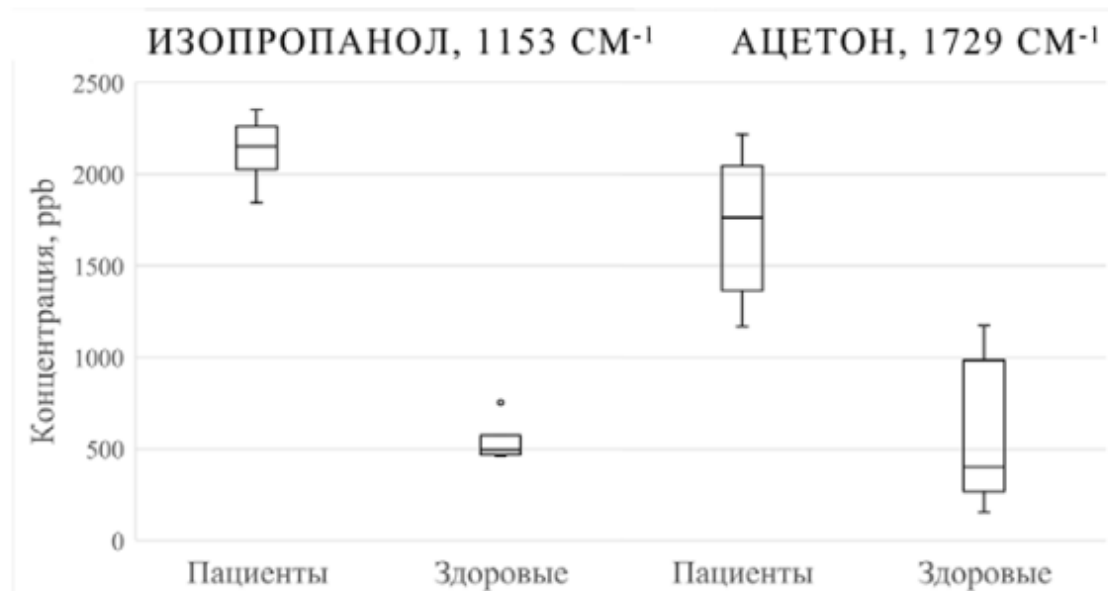


Рис. 2. Исследуемые группы: М — мужской пол; Ж — женский пол

Исследование проводилось на базе МГТУ им. Н.Э. Баумана и ГБУЗ Морозовская детская городская клиническая больница ДМЗ. Протокол исследования одобрен этическим комитетом Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Детская клиническая больница им. Морозова» Департамента здравоохранения города Москвы (Москва, Россия), №174 от 18 января 2022 г. Каждый участник исследования предоставил согласие на обработку персональных данных и заполнил анкету для сбора анамнеза.

## Результаты и обсуждения

Выдыхаемый воздух человека содержит более 1000 летучих молекул-биомаркеров. Надежность корректной диагностики заболеваний на ранней стадии повышается, в случае анализа пробы по совокупности молекул-биомаркеров. В данной работе были исследованы два биомаркера диабета первого типа: изопропанол и ацетон (рис. 3).



**Рис. 3.** Диаграмма концентраций веществ-биомаркеров у здоровых волонтеров и пациентов с диабетом первого типа

Видно (см. рис. 3), что концентрация веществ-биомаркеров у пациентов выше в отличие от здоровых волонтеров. Это свидетельствует о возможности применения подхода для ранней неинвазивной диагностики данного заболевания.

## Заключение

Современные методы машинного и глубокого обучения позволяют с высокой точностью классифицировать болезни как по широкому спектральному диапазону целиком, так и по концентрациям веществам-биомаркерам [10, 11].

*Работа выполнена в рамках реализации программы стратегического академического лидерства «Приоритет 2030», утвержденной постановлением Правительства Российской Федерации от 13 мая 2021 г. № 729*

## Литература

- [1] IDF Diabetes Atlas 2021. 10th edition. 2021. URL: <https://diabetesatlas.org/> (дата обращения 09.09.2022).
- [2] Paschou S., Petsiou A., Chatzigianni K., Tsatsoulis A., Papadopoulos G. Type 1 diabetes as an autoimmune disease: the evidence. *Diabetologia*, 2014, vol. 57, pp. 1500–1501. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00125-014-3229-5>
- [3] Selvaraj R., Vasa N., S.M., Shiva N., Mizaikoff B. Advances in mid-infrared spectroscopy-based sensing techniques for exhaled breath diagnostics. *Molecules*, 2020, vol. 25, no. 9, art. no. 2227. DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules25092227>
- [4] Diskin A. M., Španěl P., Smith D. Time variation of ammonia, acetone, isoprene and ethanol in breath: a quantitative SIFT-MS study over 30 days. *Physiological measurement*, 2003, vol. 24, no. 1, pp. 107–119. DOI: <https://doi.org/10.1088/0967-3334/24/1/308>
- [5] Deng C., Zhang J., Yu X., Zhang W., Zhang X. Determination of acetone in human breath by gas chromatography–mass spectrometry and solid-phase microextraction with on-fiber derivatization. *Journal of Chromatography B*, 2004, vol. 810, no. 2, pp. 269-275. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2004.08.013>