

Диагностика инфекционных и бронхолегочных заболеваний человека с использованием оптико-акустической спектроскопии выдыхаемого воздуха

Б.Г. Агеев¹, Ю.В. Кистенев², Е.П. Красноженов², О.Ю. Никифорова¹,
Е.С. Никотин², Г.С. Никотина^{1,2}, Ю.Н. Пономарев¹, В.А. Фокин^{2*}

¹Институт оптики атмосферы им. В.Е. Зуева СО РАН
634021, г. Томск, пл. Академика Зуева, 1

²ГОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет»
634050, г. Томск, ул. Московский тракт, 2

Поступила в редакцию 01.08.2008 г.

Представлены исследования газовой выделений ряда культур болезнетворных бактерий методом оптико-акустической лазерной спектроскопии, и дана оценка возможности неинвазивной экспресс-диагностики инфекционных и бронхолегочных заболеваний человека по спектроскопическому анализу выдыхаемого воздуха. Спектры поглощения были зарегистрированы с помощью внутрирезонаторного оптико-акустического сенсора на базе дискретно перестраиваемого по частоте волноводного CO₂-лазера. Анализ спектров проводился методами интеллектуального анализа данных. В результате проведенных исследований установлено, что, несмотря на сходный, в целом, характер спектров газовой выделений бактерий, имеющиеся различия вполне достаточны, чтобы методами интеллектуального анализа данных выделить некоторые виды бактерий. Измерения выдыхаемого воздуха проводились для контрольной группы (100 чел.) и группы пациентов (60 чел.) с различными заболеваниями. Показано, что зарегистрированные спектры поглощения позволяют разделить пациентов по виду заболевания.

Ключевые слова: оптико-акустическая спектроскопия, многокомпонентные газовые смеси, газообмен в атмосфере, выдыхаемый воздух, респираторные патологии.

Введение

В последние десятилетия все более широкое распространение получают методы неинвазивной диагностики состояния биологических объектов, в частности спектральный анализ газообмена биосистем с окружающей средой. При этом анализируемым объектом является, например, выдыхаемый человеком воздух [1–4].

Наряду с основными компонентами в выдыхаемом воздухе могут содержаться молекулы-биомаркеры эндогенного происхождения, специфика выделения которых определяется наличием патологических процессов в организме, обусловленных, в частности, различными инфекциями. Большая группа инфекций связана с воздействием на организм болезнетворных бактерий, жизнедеятельность которых сопровождается как собственным газовой выделением, так и воздействием на газообмен организма человека.

В данной статье представлены результаты исследования методами лазерной спектроскопии газовой выделений ряда болезнетворных бактерий и оценка возможности неинвазивной экспресс-диагностики инфекционных и бронхолегочных заболеваний человека на основе спектроскопического анализа выдыхаемого воздуха. При решении указанной задачи учитывалось следующее.

1. Специфика газовой выделений культур бактерий обусловлена невысокой скоростью газообмена бактериями по сравнению с макрообъектами и малыми дозами выделяемых газов-маркеров. В этих условиях наиболее оптимально использование аппаратуры оптико-акустического лазерного газоанализа.

2. Наличие большого числа поглощающих компонентов в зарегистрированных спектрах сильно затрудняет применение методов классического спектроскопического газоанализа многокомпонентных смесей, поэтому нами дополнительно использовался метод интеллектуального анализа экспериментальных данных.

1. Методика измерений и анализа спектроскопических данных

Спектры поглощения газовой выделений колоний бактерий и образцов выдыхаемого человеком воздуха

* Борис Григорьевич Агеев (ageev@asd.iao.ru); Юрий Владимирович Кистенев (yuk@iao.ru); Евгений Павлович Красноженов (krasnoj@mail.ru); Ольга Юрьевна Никифорова (nik@iao.ru); Евгений Сергеевич Никотин; Галина Сергеевна Никотина; Юрий Николаевич Пономарев (yuron@iao.ru); Василий Александрович Фокин (fokin@ssmu.tomsk.ru).

были получены с помощью внутрирезонаторного лазерного оптико-акустического сенсора ИЛРА [5, 6]. Сенсор предназначен для детектирования в режиме реального времени газовых примесей в воздухе, имеющих полосы поглощения в спектральной области 9,2–10,8 мкм. Список газов, детектируемых сенсорами такого типа, составляет несколько десятков наименований [7].

Принцип действия сенсора основан на оптико-акустическом эффекте, возникающем при поглощении газами излучения лазера. Используемый в ИЛРА волноводный CO₂-лазер [7] излучает на 70 линиях основного изотопа молекулы углекислого газа (¹²C¹⁶O₂). Резонансный дифференциальный оптико-акустический детектор проточного типа установлен внутри резонатора CO₂-лазера, что позволяет достичь мощности возбуждающего излучения порядка 100 Вт на отдельных линиях генерации лазера.

Измеряемый оптико-акустический (ОА) сигнал A на частоте ν определяется соотношением [7]:

$$A(\nu) = U/W = \alpha \left[\sum C_i k_i(\nu) + \beta(\nu) \right],$$

где U и W – акустический сигнал микрофона и мощность лазерного излучения; α – чувствительность оптико-акустического приемника; C_i и $k_i(\nu)$ – концентрация и показатель поглощения i -го поглощающего газа на частоте ν ; β – показатель фонового поглощения.

Для устранения влияния фонового поглощения (поглощение другими газами и неселективное поглощение стенками и окнами ОА-ячейки) при определении концентрации газа используется метод дифференциального поглощения, т.е. измерения проводятся на двух лазерных линиях: линии с частотой ν_{on} , где поглощение исследуемым газом максимально, и линии с частотой ν_{off} , где такое поглощение практически отсутствует и вклад фона в регистрируемый сигнал максимален. Если линии выбраны достаточно близко и можно считать, что $\beta(\nu_{on}) = \beta(\nu_{off})$, то концентрацию исследуемого газа C можно найти по формуле [7]:

$$C = \frac{1}{\alpha} \frac{A(\nu_{on}) - A(\nu_{off})}{k(\nu_{on}) - k(\nu_{off})}.$$

Для определения чувствительности α в течение 2 ч были зарегистрированы 35 сканов для поверочной газовой смеси 5000 ppm CO₂ в азоте. С помощью пакета программ LPM [8] были выбраны оптимальные пары спектральных линий: 10R(18)–10R(32) и 10R(22)–10R(34) для 10R-ветви с ожидаемой погрешностью определения концентрации CO₂ 27–29% и 10P(22)–10P(30) и 10P(18)–10P(8) для 10P-ветви с ожидаемой погрешностью 37%.

Результаты расчета чувствительности сенсора ИЛРА для четырех выбранных пар линий представлены на рис. 1.

Довольно большая погрешность определения чувствительности обусловлена относительно «гладким» спектром углекислого газа, так что значения коэффициентов поглощения на линиях ν_{on} и ν_{off} отличаются лишь на несколько процентов.

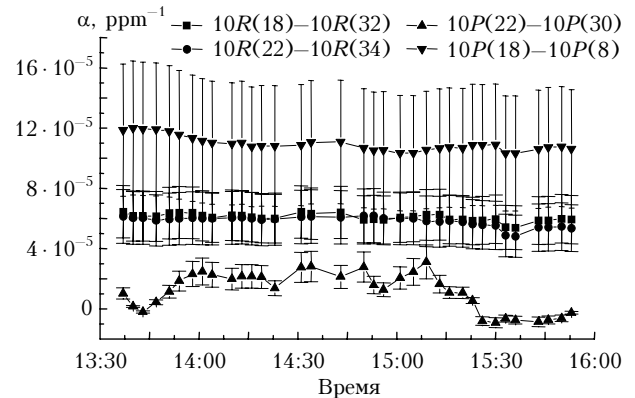


Рис. 1. Чувствительность сенсора, рассчитанная по результатам измерений для 4 пар линий генерации CO₂-лазера в 10-мкм полосе

Из рис. 1 видно, что при использовании пар линий 10R-ветви получаются более устойчивые со временем и согласующиеся между собой значения чувствительности α . На рис. 2 представлены результаты расчета α только для пар линий 10R-ветви.

После удаления значений, соответствующих времени измерения 15:33 и 15:36, и усреднения были получены значения чувствительности сенсора ИЛРА $\alpha = 6,1 \cdot 10^{-5} \text{ ppm}^{-1}$ для пары линий 10R(18)–10R(32) и $\alpha = 5,9 \cdot 10^{-5} \text{ ppm}^{-1}$ для пары 10R(22)–10R(34). Значение чувствительности $\alpha = 6 \cdot 10^{-5} \text{ ppm}^{-1}$ было использовано в дальнейшем при расчетах концентраций газов в смесях.

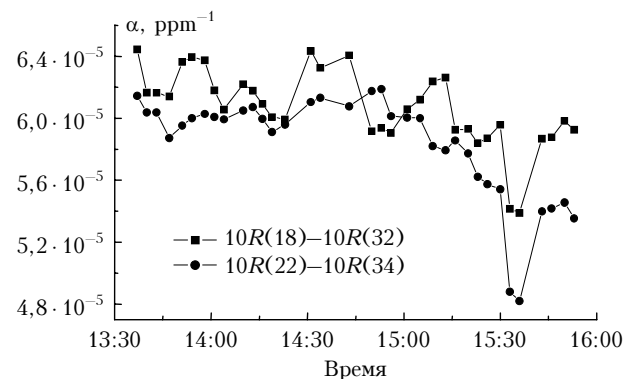


Рис. 2. Чувствительность сенсора, рассчитанная по результатам измерений для 2 пар линий 10R-ветви CO₂-лазера

Для оценки специфичности спектра использовался метод интеллектуального анализа данных, основанный на интегральном критерии оценки состояния исследуемого объекта [9].

В соответствии с данным методом количественная оценка состояния биологической системы проводилась по специфичности спектра поглощения газовой смеси исследуемого объекта по отношению к спектру поглощения, характеризующему его референтное состояние. Методика оценки заключалась в следующем.

Пусть S_0 и S – заданные референтное и оцениваемое состояния, характеризующиеся множествами спектров $\{b_j | j \in N_{S_0}\}$ и $\{b_i | i \in N_S\}$ соответственно.

Здесь \mathbf{b} — вектор, координатами которого являются интенсивности поглощения на задаваемых частотах; N_{S_0} и N_S — количество объектов референтного и оцениваемого состояния (объемы выборок). Величина количественной оценки состояния объекта $\mathbf{b}_i \in S$ может быть охарактеризована его мерой близости к референтному состоянию S_0 , при этом необходимо учитывать взаимное расположение объектов, представляющих референтное состояние системы в пространстве признаков. С учетом этого критерий интегральной оценки (ИО) близости объекта, характеризуемого спектром \mathbf{b}_i , к состоянию S_0 можно задать следующим образом:

$$I_{S_0}(\mathbf{b}_i) = \frac{1}{2m} d(\mathbf{b}_i, S_0),$$

где $d(\mathbf{b}_i, S_0)$ рассчитывается как усредненное расстояние от спектра \mathbf{b}_i до спектров из S_0 ; m — размерность пространства признаков.

Основная проблема при использовании критериев, основанных на многомерных методах анализа данных, обусловлена малыми объемами выборок, характеризующих референтное состояние, что приводит к значительной вариабельности оценок, получаемых с их использованием. Для получения эффективных оценок состояния нами использовался метод статистического моделирования данных референтного состояния. Для этого моделировалось M выборочных множеств X_k ($k = 1, M$) достаточно большого объема, соответствующих статистическим характеристикам референтного состояния S_0 , представленного исходным множеством объектов $X : \{\mathbf{b}_i \mid i \in 1, N_{S_0}\}$. Далее для каждого множества X_k вычислялись величины оценок $I_{S_0,k}(\mathbf{b})$, распределение которых в дальнейшем использовалось для получения количественных оценок исследуемого состояния. Оценивание I_{S_0} проводилось с использованием разработанной компьютерной программы [10], путем моделирования выборок, соответствующих объемам $N_{S_0} = 1000$ наблюдений и $M = 200$, в предположении, что данные референтной выборки удовлетворяют многомерному нормальному закону распределения.

На рис. 3 приведен фрагмент файла с результатами измерений спектра газовой смеси, где использованы следующие обозначения столбцов: LineFreq — частота, см^{-1} , mic — текущее значение величины сигнала с микрофонов, дБ; ruго — текущее значение величины сигнала с пироприемника, дБ; absorbtion — интенсивность поглощения (отношение величины сигнала с микрофона к величине сигнала с пироприемника); difference — разница между текущим значением поглощения и фоновым значением.

В качестве координат векторов \mathbf{x} состояния биосистемы использовались величины интенсивности поглощения на линиях генерации CO_2 -лазера в диапазонах 932–954 и 966–982 см^{-1} . Такой выбор данных обусловлен тем, что в указанных диапазонах сигнал поглощения был наиболее воспроизводим. Полученные таким образом два значения интегральной оценки состояния биосистемы I_1, I_2 , соответствующие указанным диапазонам частот, опре-

LineFreq	mic	pyго	absorbtion	difference
931.27	9.11095e-06	9.35643e-05	0.097413	0.097413
933.18	0.0234707	0.464001	0.0505834	0.0505834
935.19	0.0247729	0.509786	0.0485947	0.0485947
937.03	0.0311982	0.613976	0.0508134	0.0508134
938.97	0.0296406	0.39835	0.0744086	0.0744086
940.82	0.0354193	0.346142	0.102326	0.102326
943.13	0.0532001	0.523279	0.101667	0.101667
944.47	0.0731994	0.552094	0.132584	0.132584
946.25	0.0422652	0.33654	0.125588	0.125588
947.96	0.0718149	0.317219	0.226389	0.226389
949.76	0.0559656	0.318392	0.175776	0.175776
951.47	0.0515613	0.24358	0.211681	0.211681
953.11	0.0345685	0.171841	0.201166	0.201166
954.84	0.0230406	0.176352	0.130652	0.130652
956.48	0.00557059	0.0550645	0.101164	0.101164
958.04	1.33444e-05	9.01116e-05	0.148179	0.148179
965.06	1.17192e-05	7.91985e-05	0.148131	0.148131
966.56	0.0136815	0.0898731	0.152232	0.152232
967.96	0.0375461	0.192856	0.194686	0.194686

Рис. 3. Фрагмент файла результатов измерений с использованием сенсора ILPA

деляли ее состояние в виде точки в двумерном пространстве признаков.

2. Результаты исследования газовойделений бактерий на линиях генерации CO_2 -лазера

Процесс исследования заключался в следующем: производился посев чистой культуры бактерии в пробирки с питательной средой, которые помещались в термостат (37 °C); затем, на определенной фазе развития колонии, производился забор небольшого количества воздуха (2–5 см^3) из пробирки в приемник внутрирезонаторного лазерного оптико-акустического сенсора ILPA; в дальнейшем проводилось сканирование спектра поглощения закачанной пробы.

Примеры зарегистрированных спектров газовых проб для нескольких видов бактерий представлены на рис. 4, а результаты анализа полученных спектров методами интеллектуального анализа данных — на рис. 5.

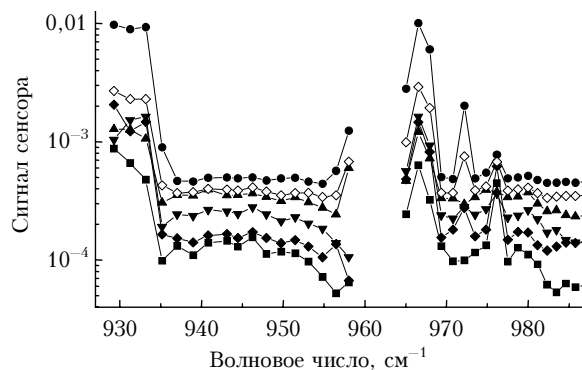


Рис. 4. Зарегистрированные спектры газовых проб для нескольких видов бактерий: ● — клебсиелла; ◇ — стафилококк; ▲ — синегнойная палочка; ▼ — кишечная палочка; ◇ — протей; ■ — питательный бульон

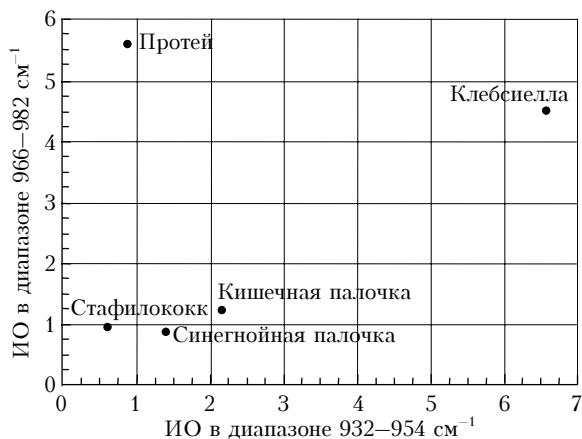


Рис. 5. Интегральная оценка изменений состава газовой выделений бактерий

Из рис. 4 и 5 видно, что в целом зарегистрированные сканы проб воздуха над колониями различных бактерий подобны, тем не менее для разных видов бактерий имеются некоторые различия как в величине сигнала сенсора, так и в поведении спектральной зависимости. В целом, несмотря на сходный характер спектров, имеющиеся отличия вполне достаточны, чтобы с уверенностью выделить, по крайней мере, некоторые виды бактерий (протей и клебсиелла) по соотношению значений критерия интегральной оценки в диапазонах 932–954 и 966–982 см^{-1} .

Сканы спектров газовых проб, зарегистрированные с помощью сенсора ILPA, характеризуются значительной изрезанностью. На рис. 6 представлены зарегистрированный скан поверочной газовой смеси (5000 ppm $\text{CO}_2 + \text{N}_2$) и спектр поглощения этой смеси, рассчитанный на основе базы данных HITRAN-2004.

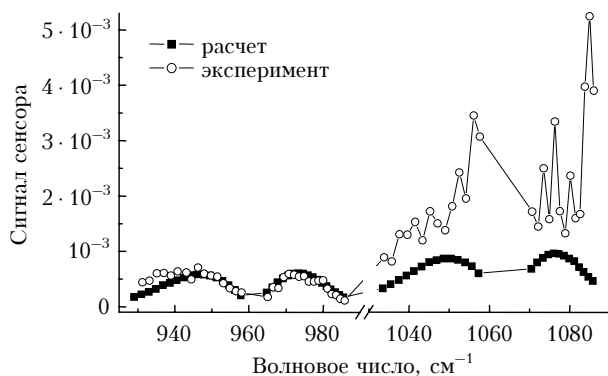


Рис. 6. Скан спектра поверочной газовой смеси, зарегистрированный 24.03.2008 в 13:47, и расчет поглощения этой смеси на основе базы данных HITRAN-2004

Такая изрезанность зарегистрированных спектров может приводить к большим ошибкам при определении концентрации газов по дифференциальной методике, поэтому расчет концентраций газов проводился по одноволновой методике следующим образом. Поскольку углекислый газ поглощает на всех линиях генерации CO_2 -лазера, то сначала для

всех линий генерации лазера были рассчитаны коэффициенты корреляции сигнала микрофона (колонка mic на рис. 3) и мощности лазерного излучения (колонка руго там же). В центре 10P- и 10R-полос было выбрано по 3 линии, которым соответствовал достаточно высокий коэффициент корреляции, и концентрация углекислого газа определялась при усреднении значений, полученных для каждой линии. Далее предполагалось, что фоновый сигнал обусловлен главным образом поглощением углекислого газа: $\beta(\nu) = C_{\text{CO}_2} k_{\text{CO}_2}(\nu)$, поэтому при определении концентраций водяного пара и аммиака вклад углекислого газа предварительно вычитался: $C_{\text{H}_2\text{O}, \text{NH}_3} = [A(\nu)/\alpha - \beta(\nu)]/k_{\text{H}_2\text{O}, \text{NH}_3}(\nu)$. Концентрация водяного пара рассчитывалась на линии 10R(20) (975,93 см^{-1}), а концентрация аммиака — на линиях 10R(6) и 10R(8) (966,25 и 967,71 см^{-1}), где велик вклад этих газов в поглощение.

Определение концентраций компонентов проводилось для газовых смесей трех типов. Прежде всего, были оценены концентрации трех исследуемых компонентов в поверочной газовой смеси (5000 ppm $\text{CO}_2 + \text{N}_2$). Поскольку при исследованиях различных бактерий для каждой пробы воздуха регистрировалось по 5 сканов и результаты усреднялись, то и для поверочной газовой смеси концентрация компонентов определялась после усреднения результатов, полученных для 5 последовательно зарегистрированных сканов.

Таким образом, для всей двухчасовой серии измерений были получены 7 значений концентрации компонентов, каждое из них было средним за 15–20 мин. Кроме того, в одной из серий измерений приблизительно в течение 2 ч было зарегистрировано 30 сканов одной и той же пробы воздуха над поверхностью дистиллированной воды, и этот эксперимент был повторен в другой серии. Соответственно, для двухчасовой серии измерений было получено 6 значений средних концентраций. Наконец, были исследованы пробы воздуха над поверхностью питательного бульона и колониями различных бактерий. Забор воздуха из каждой пробирки производился трехкратно, для каждой пробы воздуха регистрировалось 5 сканов. Результаты определения концентраций компонентов в каждой пробе представлены на рис. 7–9.

При определении концентрации углекислого газа в поверочной газовой смеси погрешность оказалась не более 10%, концентрация водяного пара в пробах над поверхностью дистиллированной воды соответствовала 70–80% влажности воздуха при комнатной температуре. Однако следует отметить два обстоятельства. Во-первых, при анализе одной и той же пробы со временем наблюдается тенденция к уменьшению концентраций исследуемых компонентов (рис. 7, 8). Во-вторых, при исследовании поверочной газовой смеси были получены отрицательные значения концентраций водяного пара и аммиака.

Конечно, для проведения количественного газоанализа необходимо знание компонентного состава смеси [7], так что определение концентраций H_2O

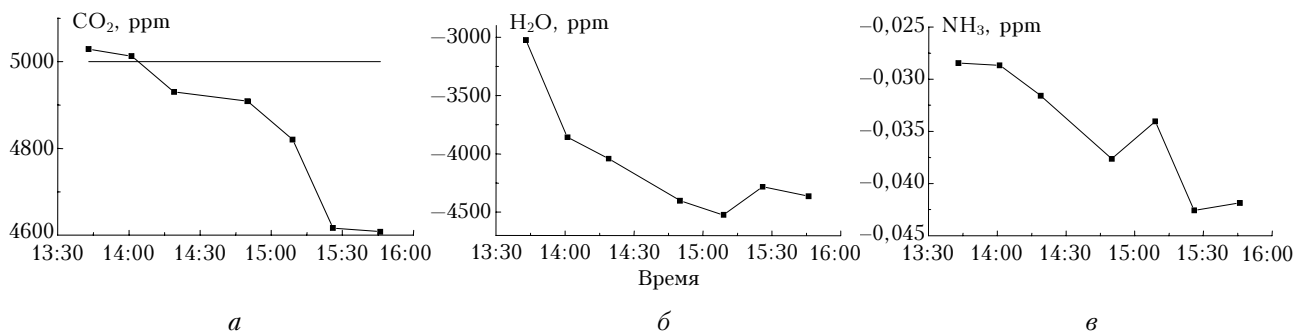


Рис. 7. Концентрации углекислого газа (а), водяного пара (б) и аммиака (в), полученные для поверочной газовой смеси (5000 ppm CO₂ + N₂)

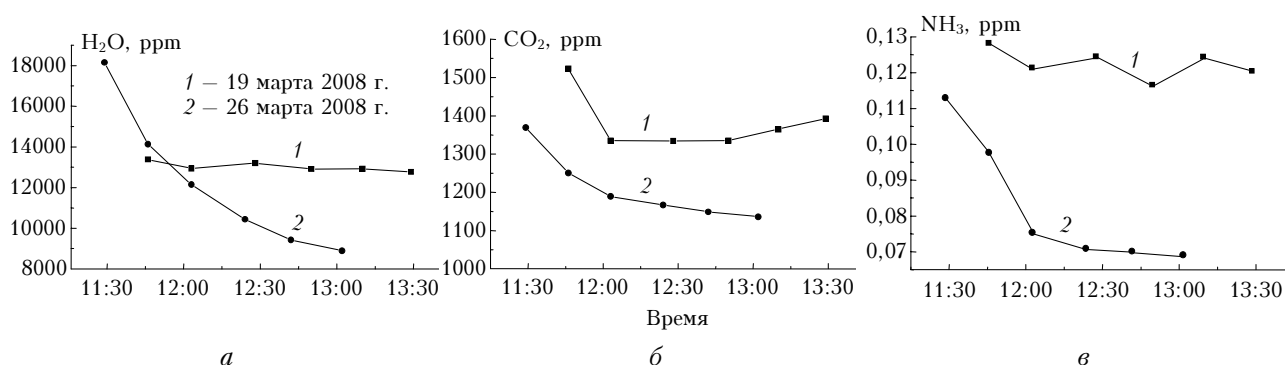


Рис. 8. Концентрации водяного пара (а), углекислого газа (б) и аммиака (в), полученные для пробы воздуха над поверхностью дистиллированной воды

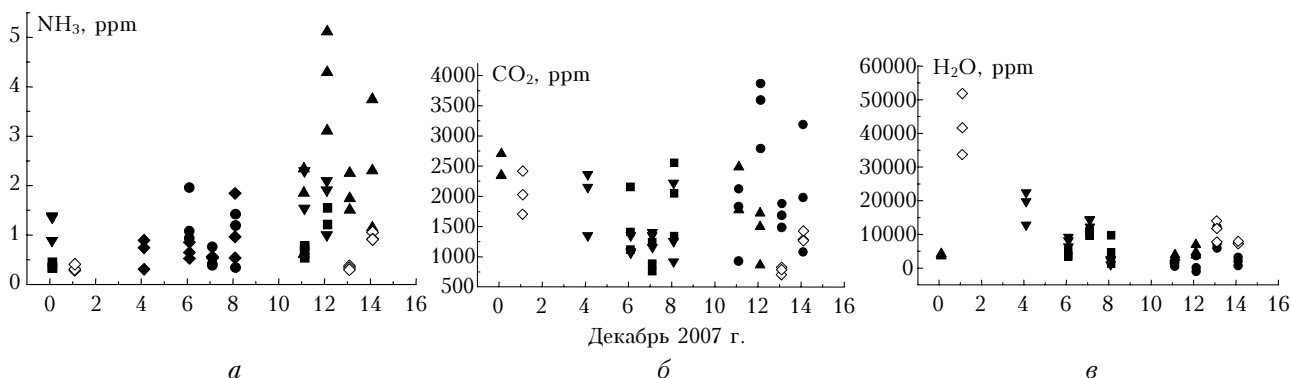


Рис. 9. Концентрации аммиака (а), углекислого газа (б) и водяного пара (в) в пробах воздуха над колониями бактерий: ■ – питательный бульон; ● – синегнойная палочка; ▲ – клебсиелла; ▼ – кишечная палочка; ◆ – протей; ◇ – стафилококк

и NH₃ не было корректным, тем не менее при анализе проб воздуха биологического происхождения желательнее иметь возможность хотя бы оценить концентрации фиксированного набора компонентов, даже если состав смеси не известен точно.

При анализе проб воздуха над поверхностью дистиллированной воды получены значения концентраций CO₂ и NH₃, значительно превышающие характерные для атмосферного воздуха фоновые значения (350 и 5 · 10⁻⁴ ppm). Это может быть обусловлено как тем, что комнатный воздух в помещении, где проводился эксперимент, значительно отличался по составу от чистого атмосферного воздуха, так и неадекватной методикой определения концентраций.

По результатам количественного анализа проб воздуха над колониями бактерий можно отметить следующее: наибольшая концентрация аммиака оказалась характерна для клебсиеллы, а наименьшая (на уровне поглощения питательным бульоном) – для стафилококка. Для трех остальных видов бактерий результаты оказались близки.

Обращает на себя внимание тот факт, что по результатам интеллектуального анализа данных были выделены другие виды бактерий – протей и клебсиелла. Вероятно, это отражает тот факт, что интеллектуальный анализ дает общую интегральную оценку состояния объекта и ее не всегда можно точно связать с наличием тех или иных компонентов в пробах

воздуха. Отметим также, что полученные результаты следует рассматривать как предварительные, требующие дальнейших исследований как в процедуре измерений, так и в методике обработки результатов.

3. Результаты исследования выдыхаемого человеком воздуха на линиях генерации CO_2 -лазера

Основные составляющие атмосферного воздуха — кислород и азот — не поглощают на линиях генерации CO_2 -лазера. Поглощающими компонентами являются главным образом углекислый газ, дающий вклад в сигнал на всем наборе длин волн излучения, и водяной пар, вклад которого доминирует над остальными компонентами всего на нескольких длинах волн. Среди атмосферных газов заметное поглощение может быть обусловлено также озоном, метаном, аммиаком, перекисью водорода, двуокисью серы, окислами азота, этиленом, этаном и бензолом.

Выдыхаемый человеком воздух не является гомогенным. Взрослый здоровый человек при каждом дыхательном цикле выдыхает 0,5 л воздуха или больше. Первые 150 мл представляют пространство верхних дыхательных путей, где газового обмена нет. Для получения информативных проб образцы воздуха должны отбираться из глубины легких. В этой связи для анализа использовался резервный объем выдоха, производимый пациентом в шприц после соответствующей инструкции и под контролем медработника. На первом этапе исследований по спектроскопическому анализу выдыхаемого воздуха человека во избежание потери информации использовались газовые пробы без какой-либо селекции газовых компонент.

Для сбора проб выдыхаемого воздуха применялся калибровочный газовый шприц от серийного спирометра объемом 1 л. Мундштуковая часть была сменяемой, чтобы инфекция не передавалась от пациента к пациенту.

Измерения проводились для контрольной группы здоровых лиц и группы пациентов с различными заболеваниями.

На рис. 10 приведены спектры выдыхаемого воздуха группы пациентов 3-й городской больницы г. Томска с различными заболеваниями, полученные с помощью сенсора ИЛРА. Контрольная группа составляла 100 человек.

Результат оценки степени изменений состава выдыхаемого воздуха при некоторых патологиях представлен на рис. 11. Референтное состояние составили пробы выдыхаемого воздуха здоровых лиц ($n = 31$). Оцениваемыми состояниями были пробы при некоторых бронхолегочных заболеваниях: БА — бронхиальная астма ($n = 11$), ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких ($n = 16$), П — пневмония ($n = 13$) и ИБС — ишемическая болезнь сердца ($n = 11$). Оценки проводились при значениях параметров моделирования референтной выборки $N_{S_0} = 1000$, $M = 200$.

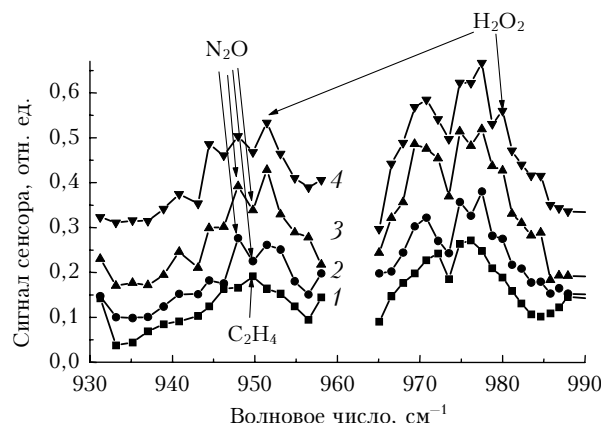


Рис. 10. Примеры сканов выдыхаемого воздуха нескольких пациентов 3-й городской больницы г. Томска; 1 — язва желудка; 2 — бронхиальная астма; 3 — ХОБЛ; 4 — ишемическая болезнь сердца

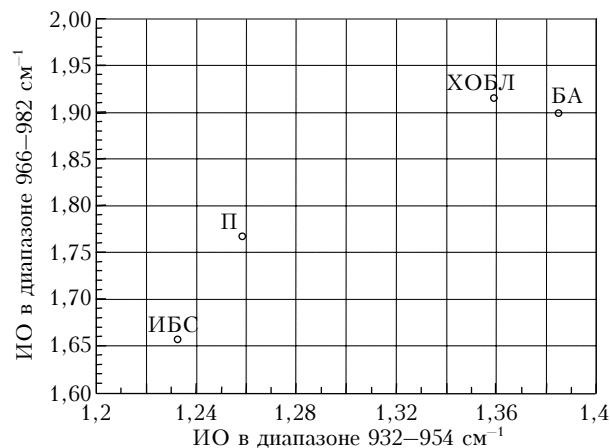


Рис. 11. Интегральная оценка изменений состава выдыхаемого воздуха при некоторых заболеваниях

Заключение

В результате проведенных исследований установлено, что, в целом, несмотря на сходный характер спектров газовой выделений бактерий, имеющиеся различия вполне достаточны, чтобы методами интеллектуального анализа с уверенностью выделить по крайней мере некоторые виды бактерий.

Показано также, что зарегистрированные спектры поглощения выдыхаемого воздуха позволяют разделить пациентов по виду заболевания. Полученные интегральные оценки состава выдыхаемого воздуха при рассматриваемых патологиях могут быть интерпретированы с медицинской точки зрения. Ишемическая болезнь сердца является патологией, которая в меньшей степени затрагивает бронхолегочную систему, что нашло отражение в меньшем отклонении интегральной оценки состава выдыхаемого воздуха от нормы, по сравнению с другими анализируемыми состояниями. В то же время бронхиальная астма и хроническая обструктивная болезнь легких являются хроническими процессами, близкими по этиологии. Из рис. 11 видно, что точки, соответствующие этим состояниям, расположены

близко друг к другу, причем значительно дальше от референтного состояния, чем при пневмонии, что можно интерпретировать как появление системных сдвигов в функционировании организма при хронизации процесса.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (грант № 08-02-99031-р_офи) и Госконтракта № 217/3 от 07.06.2008.

1. Степанов Е.В., Миляев В.А., Селиванов Ю.Г. Лазерная ортомолекулярная медицинская диагностика // Успехи физ. наук. 2000. Т. 170. № 4. С. 458–462.
2. Степанов Е.В., Миляев В.А. Применение перестраиваемых диодных лазеров для высокочувствительного анализа газообразных биомаркеров в выдыхаемом воздухе // Квант. электрон. 2002. Т. 32. № 11. С. 987–992.
3. Risby T.H., Solga S.F. Current status of clinical breath analysis // Appl. Phys. B. 2006. V. 85. P. 421–426.
4. McCurdy M.R., Bakhirkin Yu., Wysocki G., Lewicki R., Tittel F.K. Recent advances of laser-spectroscopy-based techniques for applications in breath analysis // J. Breath Res. 2007. V. 1. 014001 (12 pp). Doi: 10.1088/1752-7155/1/1/014001.
5. Внутррезонаторный лазерный оптико-акустический сенсор ИЛРА-1. Паспорт. Техническое описание. Руководство по эксплуатации. ЗАО «ЭльСиЭс Фасилити Менеджмент». Новосибирск.
6. Агеев Б.Г., Капитанов В.А., Пономарев Ю.Н., Сапожникова В.А. Исследования эмиссии растениями углекислого газа, этилена, метана методами лазерного газоанализа // Оптика атмосф. и океана. 2007. Т. 20. № 9. С. 795–798.
7. Лазерный оптико-акустический анализ многокомпонентных газовых смесей / В.И. Козинцев, М.Л. Белов, В.А. Городничев, Ю.В. Федотов. М.: Изд-во МГТУ им. Н.Э. Баумана, 2003. 352 с.
8. Zuev V.V., Mitsel' A.A., Kataev M.Yu., Ptashnik I.V., Firsov K.M. Simulation of gas analysis of the atmosphere by long path method: Computer Code LPM // Comput. Phys. 1995. V. 9. N 6. P. 649–656.
9. Карась С.И., Кистенев Ю.В., Никифорова О.Ю., Пеккер Я.С., Фокин В.А., Шаповалов А.В. Нелнейный анализ медико-биологических данных. Томск: Изд-во ТПУ, 2006. 118 с.
10. Свид. № 2006614010 РФ. Программа для ЭВМ «StatSys» / В.А. Фокин, И.С. Хакимов, О.Ю. Никифорова; Заявка № 2006613281; Заявлено 29.09.2006; Опубл. 22.11.2006.

B.G. Ageev, Yu.V. Kistenev, E.P. Krasnozhenov, O.Yu. Nikiforova, E.S. Nikotin, G.S. Nikotina, Yu.N. Ponomarev, V.A. Fokin. Diagnostics of infectious and bronchial-pulmonary disease using photoacoustic spectroscopy of man-expired air.

The aim of this work is the investigation of gas emission of various pathogenic bacteria culture using photoacoustic method of laser spectroscopy as well as the estimation of possibility of noninvasive express diagnostics of infectious and bronchial-pulmonary disease by spectroscopic analysis of man-expired air. Absorption spectra were recorded with the intracavity photoacoustic sensor on the base of waveguide CO₂ laser with discrete frequency tuning. The investigation of spectra was carried out by methods of data mining. It was established that, in spite of similar as a whole behavior of bacteria gas emission spectra, available distinctions are sufficient to select some bacteria kinds by methods of data mining. Measurements were conducted with a test group consisting of 100 persons and a group of patients (60 persons) affected by different bronchopulmonary pathologies. It was shown that absorption spectra allow us to differentiate patients according to their pathology.