

Применение метода абсорбционной диодной лазерной спектроскопии для измерения содержания ^{13}C и ^{12}C в выдыхаемом воздухе

© С.В. Киреев, А.А. Кондрашов, С.Л. Шнырев

Национальный исследовательский ядерный университет (МИФИ),
115409 Москва, Россия

e-mail: slshnyrev@mephi.ru

Поступила в редакцию 07.06.2022 г.

В окончательной редакции 05.11.2022 г.

Принята к публикации 19.12.2022 г.

Экспериментально исследовано поглощение $^{13}\text{C}^{16}\text{O}_2$ в смеси с $^{12}\text{C}^{16}\text{O}_2$ в выдыхаемом воздухе методом лазерной абсорбционной спектроскопии с использованием диодного лазера, перестраиваемого в частотном диапазоне 4860–4880 cm^{-1} . Результаты исследований показали, что минимальная обнаружимая концентрация $^{13}\text{C}^{16}\text{O}_2$ находится на уровне меньше 20 ppm, а данный подход является перспективным для измерения содержания $^{13}\text{C}^{16}\text{O}_2$ в выдыхаемом воздухе для неинвазивной онлайн диагностики онкологических заболеваний желудочно-кишечного тракта на ранних стадиях.

Ключевые слова: диодная лазерная спектроскопия, углекислый газ, дыхательные тесты, онкологические заболевания желудочно-кишечного тракта.

DOI: 10.21883/OS.2023.01.54548.3776-22

Введение

Как уже неоднократно отмечалось ранее [1,2], весьма актуальной является проблема ранней диагностики онкологических заболеваний, в частности тяжелых по течению заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Имеются данные Международного агентства по изучению рака о том, что в мире каждый год происходит приблизительно 900 000 новых случаев заболеваний раком ЖКТ и регистрируется порядка 650 000 смертельных исходов, вызванных данным заболеванием. Онкологические заболевания ЖКТ являются самой распространенной формой злокачественных опухолей во многих странах Азии, Восточной Европы, Южной Америки, Российской Федерации и странах Прибалтики [3].

Известно, что предвестником развития рака ЖКТ является появление в организме человека инфекции уреазы *H. Pylori* [4–6], вследствие чего наличие способов диагностики данной инфекции представляет важное значение для выявления рака ЖКТ на ранних стадиях и предотвращения его дальнейшего развития в организме.

К основным существующим в настоящее время способам диагностики уреазы *H. Pylori* можно отнести такие как морфологический, бактериологический, гистологический и биохимический [7,8]. Однако указанные способы требуют эндоскопических исследований и взятия образцов биоптата, т.е. являются инвазивными и трудно осуществимыми для частого повторного использования. Кроме того, для данных способов характерны частые случаи ложноотрицательных диагнозов в силу

локальной ограниченности области взятия биоптата. Для предупреждения и раннего выявления онкологических заболеваний ЖКТ необходимы более простые и удобные неинвазивные способы, которые позволяют проводить измерения в онлайн режиме и могут неоднократно использоваться.

В последнее время в мире активно развиваются методики, получившие название дыхательных тестов. В их основе лежит измерение в выдыхаемом воздухе содержания углерода-13, который образуется в форме молекулы $^{13}\text{C}^{16}\text{O}_2$ в результате расщепления в желудке меченой мочевины при ее реакции с *H. Pylori* [9]. Для успешного применения дыхательных тестов необходимо, чтобы они удовлетворяли следующим требованиям: во-первых, погрешность измерения $^{13}\text{C}^{16}\text{O}_2$ в смеси с $^{12}\text{C}^{16}\text{O}_2$, содержание которого в выдыхаемом воздухе может быть больше чем на 2 порядка по сравнению с $^{13}\text{C}^{16}\text{O}_2$, не должна превышать 1% [10], во-вторых (с учетом того, что суммарная доля углекислого газа в выдыхаемом воздухе составляет приблизительно 2–4%), значение минимально обнаружимой концентрации $^{13}\text{C}^{16}\text{O}_2$ (чувствительность) должно быть на уровне десятков ppm. Другими словами, необходимо измерять концентрацию $^{13}\text{C}^{16}\text{O}_2$ на уровне $< 10^{15} \text{ cm}^{-3}$ с погрешностью не более 1%. Удовлетворение указанным требованиям позволяет свести к минимуму количество ложноположительных и ложноотрицательных результатов диагностики.

Имеется большое количество способов измерения $^{13}\text{C}^{16}\text{O}_2$ в выдыхаемом воздухе [11]. Среди них одним из наиболее перспективных, позволяющих достигать высокие чувствительность и точность в реальном мас-

штабе времени, является способ, основанный на методе абсорбционной лазерной спектроскопии, в котором применяются в качестве источников частотно перестраиваемые диодные лазеры [12–20], которые излучают в ближнем и среднем инфракрасных спектральных диапазонах, где у $^{12}\text{C}^{16}\text{O}_2$ и $^{13}\text{C}^{16}\text{O}_2$ имеются интенсивные полосы поглощения. Этот способ получил общепринятое наименование TDLAS (tunable diode laser spectroscopy).

Проведенный нами ранее в [11] анализ спектральных диапазонов, наиболее предпочтительных для детектирования $^{13}\text{C}^{16}\text{O}_2$ в выдыхаемом воздухе, показал, что такими являются диапазоны вблизи длин волн 4.3, 2.0 и 1.6 μm .

Наибольших значений коэффициенты поглощения CO_2 достигают вблизи длины волны 4.3 μm . Поэтому данная область спектра является наиболее перспективной для получения наилучшей чувствительности детектирования $^{13}\text{C}^{16}\text{O}_2$ и точности измерения его концентрации в смеси с $^{12}\text{C}^{16}\text{O}_2$. Однако в этой области спектра необходимо охлаждать фотоприемные детекторы до криогенных температур и, кроме того, использовать достаточно дорогостоящие квантово-каскадные лазеры [9,15].

Вблизи длины волн 1.6 μm поглощение $^{12}\text{C}^{16}\text{O}_2$ и $^{13}\text{C}^{16}\text{O}_2$ падает приблизительно на 5 порядков, и это неизбежно приводит к существенному снижению чувствительности и точности детектирования $^{13}\text{C}^{16}\text{O}_2$. Однако в этой спектральной области оказывается возможным применение волоконной оптики, что привлекает авторов ряда публикаций [18].

С нашей точки зрения, проведение измерений вблизи длины волны 2 μm является наиболее перспективным. Это связано с тем, что значения коэффициентов поглощения CO_2 в этой области примерно на 3 порядка больше по сравнению с областью вблизи 1.6 μm , и, кроме того, в этой спектральной области можно использовать относительно недорогие перестраиваемые диодные лазеры, а также фотоприемники, работающие при комнатной температуре.

В настоящей работе сообщается об экспериментальных исследованиях спектров поглощения $^{12}\text{C}^{16}\text{O}_2$ и $^{13}\text{C}^{16}\text{O}_2$ вблизи длины волны 2 μm . Полученные результаты позволили предложить способ детектирования данных молекул, находящихся в смеси друг с другом в выдыхаемом воздухе.

Обоснование выбора спектрального диапазона, предлагаемого для измерений

На первой стадии нами был произведен выбор диапазона спектра, являющегося оптимальным для измерения содержания $^{12}\text{C}^{16}\text{O}_2$ и $^{13}\text{C}^{16}\text{O}_2$ в выдыхаемом воздухе. Для этого было осуществлено расчетное моделирование спектров поглощения данных молекул вблизи длины

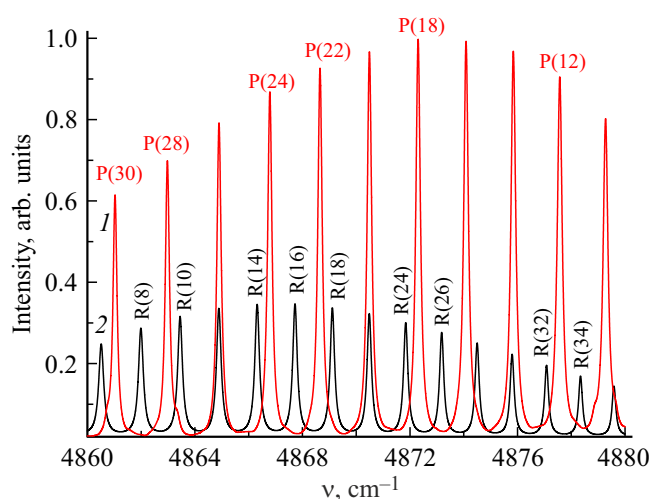


Рис. 1. Расчетные спектры поглощения $^{13}\text{C}^{16}\text{O}_2$ (красная кривая) и $^{12}\text{C}^{16}\text{O}_2$ (черная кривая) в спектральном диапазоне 4860–4880 cm^{-1} при атмосферном давлении каждого из газов.

волны 2 μm (5000 cm^{-1}) с помощью спектроскопической базы данных HITRAN [21].

Расчеты показали, что таким диапазоном является область 4860–4880 cm^{-1} , в которой имеется ряд вращательных линий поглощения $^{12}\text{C}^{16}\text{O}_2$ (R-ветвь) и $^{13}\text{C}^{16}\text{O}_2$ (P-ветвь), принадлежащих колебательным полосам 20013-00001 и 20012-00001 этих молекул соответственно (рис. 1, где по вертикальной оси отложена величина, пропорциональная коэффициентам поглощения углекислого газа при атмосферном давлении: $k_{\text{abs}}(\nu) = \sigma(\nu)n$, где $\sigma(\nu)$ — сечение поглощения углекислого газа на частоте ν , n — концентрация CO_2).

Видно, что для селективного детектирования $^{12}\text{C}^{16}\text{O}_2$ и $^{13}\text{C}^{16}\text{O}_2$ можно использовать ряд комбинаций частот для проведения измерений, совпадающих с центрами линий поглощения этих молекул, перекрывающихся в наименьшей степени. Такими линиями могут быть линии P(12), P(18), P(22), P(24), P(28) и P(30) молекулы $^{13}\text{C}^{16}\text{O}_2$ и соседние с ними пары линий молекулы $^{12}\text{C}^{16}\text{O}_2$ (обозначены на рис. 1). Нами для проведения исследований были выбраны линии поглощения P(12) (частота в центре линии $\nu_0 = 4877.5739 \text{ cm}^{-1}$) и P(18) ($\nu_0 = 4872.3034 \text{ cm}^{-1}$) молекулы $^{13}\text{C}^{16}\text{O}_2$ по следующим причинам. Во-первых, значения коэффициентов поглощения в центрах частот этих линий близки к максимальным в диапазоне 4860–4880 cm^{-1} , во-вторых, также близки к максимальным отношения значений коэффициентов поглощения в центрах частот линий P(12) и P(18) к значениям коэффициентов поглощения в центрах частот соседних с ними пар линий поглощения молекулы $^{12}\text{C}^{16}\text{O}_2$ — R(32) ($\nu_0 = 4877.0305 \text{ cm}^{-1}$), R(34) ($\nu_0 = 4878.2931 \text{ cm}^{-1}$) и R(24) ($\nu_0 = 4871.7917 \text{ cm}^{-1}$), R(26) ($\nu_0 = 4873.1290 \text{ cm}^{-1}$) соответственно.

Экспериментальное оборудование

Для экспериментальных исследований спектров поглощения $^{12}\text{C}^{16}\text{O}_2$ и $^{13}\text{C}^{16}\text{O}_2$ использовался перестраиваемый диодный лазер на основе соединения InGaAlAs/InP. Генерация лазера осуществлялась в одночастотном режиме — одна продольная мода с частотой примерно 4876 cm^{-1} при комнатной температуре диода. Частота излучения лазера перестраивалась с помощью модуляции тока накачки в диапазоне приблизительно 3.5–9.7 мА при различных температурах лазерного диода в диапазоне 20–35°C, для чего использовался специальный блок управления. Изменение температуры диода происходило в ручном режиме, а для модуляции тока накачки использовалось амплитудное сканирование с помощью встроенного генератора пилообразных импульсов, частота которых составляла приблизительно 10 kHz. Мощность генерации лазера составляла приблизительно 1 mW.

Для градуировки частоты излучения лазера — получения ее зависимости от тока накачки и температуры лазерного диода — необходимо сначала провести экспериментальные исследования спектров поглощения $^{12}\text{C}^{16}\text{O}_2$ и $^{13}\text{C}^{16}\text{O}_2$, а затем сравнить полученные результаты с данными HITRAN. При проведении экспериментальных исследований излучение лазера модулировалось генератором блока управления и проходило через многопроходную ячейку, оптическая длина которой составляла 4.8 м. Для измерения давления в ячейке (которое могло изменяться в диапазоне от 8 mbar до 1 atm с помощью форвакуумного насоса) использовался вакуумметр. Прошедшее через ячейку излучение лазера регистрировалось фотоприемником (далее — ФП) на основе соединения PbS. Для обработки полученных экспериментальных результатов использовалась фурье-фильтрация зарегистрированных сигналов. Частота среза составляла $5 \cdot 10^{-3}\text{ Hz}$, что позволило заметно уменьшить уровень шумовой составляющей. Сигналы с ФП обрабатывались с помощью встроенного в компьютер аналого-цифрового преобразователя (АЦП).

Экспериментальные исследования

На первой стадии экспериментальных исследований ячейка заполнялась газовой смесью, содержащей молекулы $^{12}\text{C}^{16}\text{O}_2$ и $^{13}\text{C}^{16}\text{O}_2$ при температуре 296 К в соотношении концентраций $[\text{}^{13}\text{C}^{16}\text{O}_2]/[\text{}^{12}\text{C}^{16}\text{O}_2] = 7 \cdot 10^{-3}$. Это соотношение выбрано потому, что оно является характерным для выдоха здорового человека.

На рис. 2 в качестве примера представлены экспериментальные зависимости интенсивности прошедшего через ячейку излучения лазера от тока накачки в двух областях спектра. Ось абсцисс является временной разверткой сигнала, поступившего на АЦП. Наблюдаемые провалы в регистрируемых сигналах возникают при совпадении частоты лазера с линиями поглощения $^{12}\text{C}^{16}\text{O}_2$

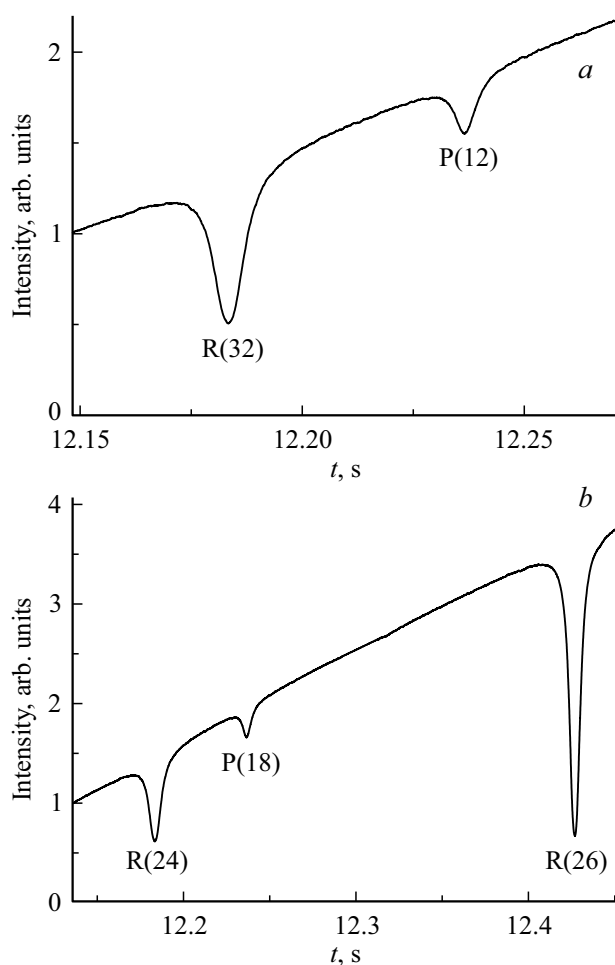


Рис. 2. Экспериментальные зависимости интенсивности лазерного излучения, прошедшего через ячейку, содержащую смесь $^{13}\text{C}^{16}\text{O}_2$ и $^{12}\text{C}^{16}\text{O}_2$ при полном давлении 210 mbar и при температурах лазерного диода 20.2°C (а) и 25.8°C (б). Линии R относятся к углероду-12, а линии P — к углероду-13.

и $^{13}\text{C}^{16}\text{O}_2$. В каждом диапазоне частотной перестройки лазера (при различных температурах диода) регистрировались несколько линий поглощения, при этом во всем диапазоне температур диода 20–35°C зарегистрировано 24 вращательных линий поглощения обеих молекул.

Далее были вычислены значения коэффициентов поглощения k_{abs} молекул $^{12}\text{C}^{16}\text{O}_2$ и $^{13}\text{C}^{16}\text{O}_2$.

После прохождения ячейки, заполненной анализируемой смесью газов $^{12}\text{C}^{16}\text{O}_2$ и $^{13}\text{C}^{16}\text{O}_2$, ФП регистрирует интенсивность $I = I_0 T$, где I_0 — зарегистрированная ФП интенсивность излучения лазера, прошедшего через пустую ячейку длиной L , $T = 1 - (I_0 - I)/I_0$ — пропускание анализируемой газовой смеси. В соответствии с законом Бугера-Ламберта-Бэра

$$I_0 - I = I_0(1 - T) = I_0 \exp(-k_{\text{abs}}L),$$

$$k_{\text{abs}} = L^{-1} \ln(1 - T).$$

Полученные экспериментально значения коэффициентов поглощения были сравнены с соответствующи-

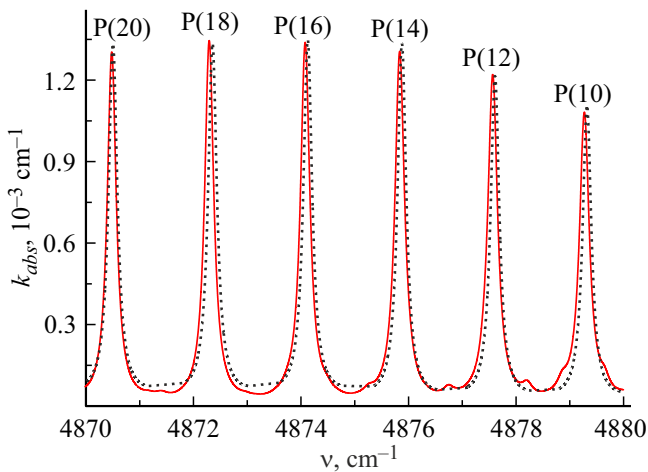


Рис. 3. Экспериментальный спектр поглощения $^{13}\text{C}^{16}\text{O}_2$ (сплошная красная кривая) и данные HITRAN (точки). Давление $^{13}\text{C}^{16}\text{O}_2$ — 0.57 mbar, полное давление в ячейке 1 atm. Для лучшего чтения рисунка значительно более интенсивные линии поглощения $^{12}\text{C}^{16}\text{O}_2$ на нем удалены.

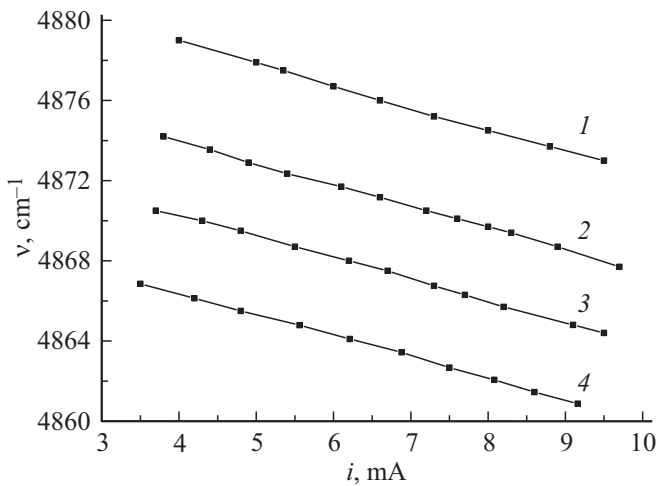


Рис. 4. Зависимости частоты генерации лазера от тока накачки при температурах лазерного диода 20.2 (1), 25.8 (2), 29.5 (3) и 34.1°C (4).

ми значениями из базы данных HITRAN, в которой имеются данные о частотах центров линий поглощения $^{12}\text{C}^{16}\text{O}_2$ и $^{13}\text{C}^{16}\text{O}_2$ и значениях их коэффициентов поглощения при различных давлениях. На рис. 3 приведены экспериментальные зависимости коэффициентов поглощения $^{13}\text{C}^{16}\text{O}_2$ и данные HITRAN в диапазоне 4870–4880 cm^{-1} . Согласие экспериментальных результатов и расчетных данных очень хорошее — для всех линий поглощения $^{12}\text{C}^{16}\text{O}_2$ и $^{13}\text{C}^{16}\text{O}_2$ их отличие не превышало 8%.

После этого была проведена градуировка зависимости частоты излучения лазера от тока накачки при различных температурах лазерного диода. На рис. 4

в качестве примера приведено несколько полученных зависимостей.

На следующей стадии экспериментальных исследований ячейка заполнялась выдыхаемым воздухом, в различных образцах которого содержание $^{12}\text{C}^{16}\text{O}_2$ и $^{13}\text{C}^{16}\text{O}_2$ колебалось в диапазоне 1.5–3.5% при отношениях доли $^{12}\text{C}^{16}\text{O}_2$ к доле $^{13}\text{C}^{16}\text{O}_2$ от 70 до 140 при атмосферном давлении. В образцах также присутствовало определенное количество паров воды, концентрация которых все же была ниже порога чувствительности используемой экспериментальной схемы и поэтому не влияла на регистрируемые сигналы.

На рис. 5 приведены зависимости интенсивности лазерного излучения, прошедшего через ячейку с исследуемой смесью, для одного из образцов выдыхаемого воздуха, содержащие линии поглощения P(12) и P(18) молекулы $^{13}\text{C}^{16}\text{O}_2$. В данном образце отношение концентраций $^{12}\text{C}^{16}\text{O}_2$ и $^{13}\text{C}^{16}\text{O}_2$ составляло 135 при суммарной доле $^{12}\text{C}^{16}\text{O}_2$ и $^{13}\text{C}^{16}\text{O}_2$ в нем 2.8%. По сравнению с линией P(12) на фоне ближайших к ней

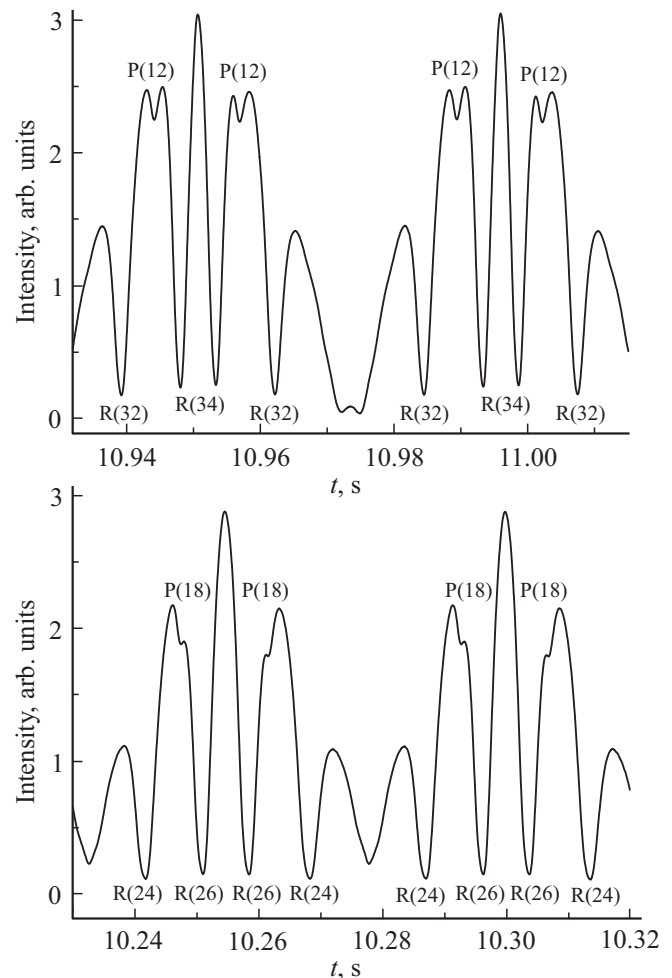
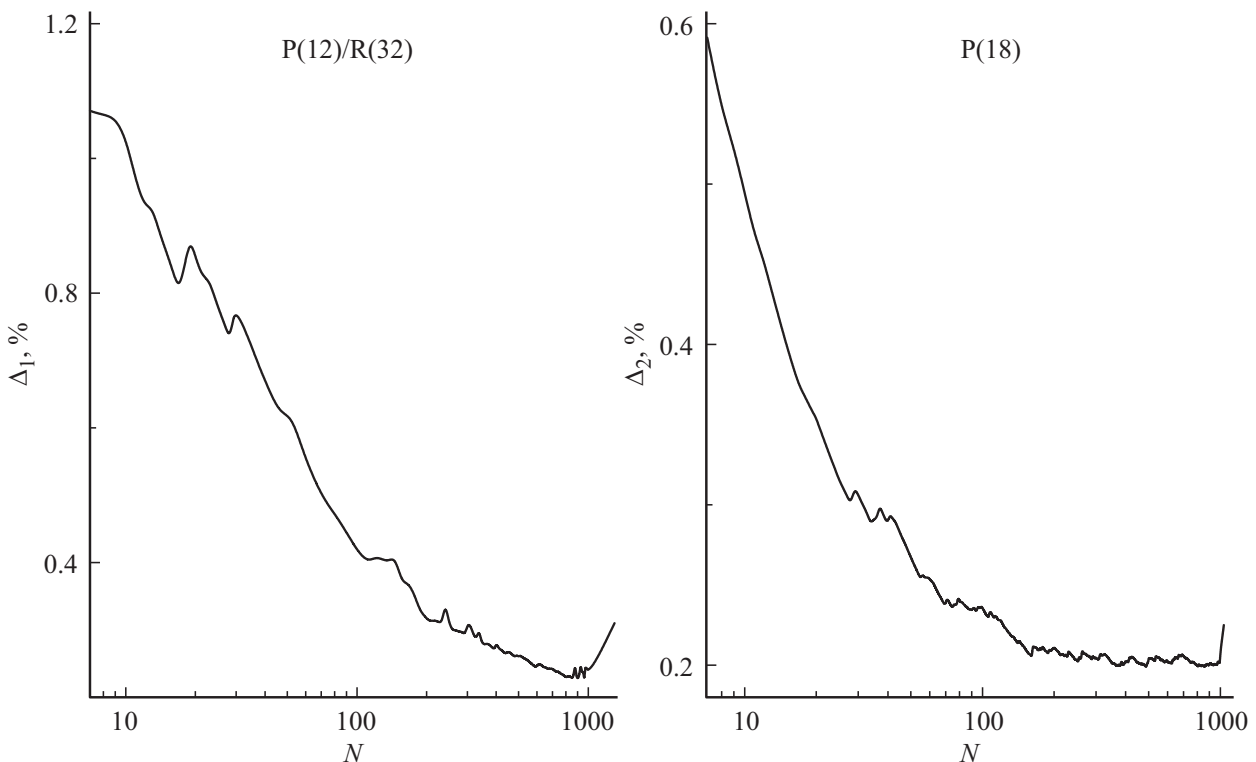


Рис. 5. Экспериментальные зависимости интенсивности лазерного излучения, прошедшего через ячейку с исследуемой смесью $^{13}\text{C}^{16}\text{O}_2$ и $^{12}\text{C}^{16}\text{O}_2$, содержащие линии поглощения P(12) и P(18) молекулы $^{13}\text{C}^{16}\text{O}_2$.

Чувствительность и точность измерения содержания $^{13}\text{C}^{16}\text{O}_2$

Результаты	Пары линий $^{13}\text{C}^{16}\text{O}_2$ и $^{12}\text{C}^{16}\text{O}_2$, для которых регистрируются отношения измеренных сигналов в их центрах			
	P(12)/R(32)	P(12)/R(34)	P(18)/R(24)	P(18)/R(26)
$\Delta_1, \%$	0.17	0.2	0.22	0.2
$\Delta_2, \%$	0.23	0.23	0.3	0.27
$[\text{C}^{16}\text{O}_2]/[\text{C}^{16}\text{O}_2]_{\min}$	$1.7 \cdot 10^{-5}$	$1.7 \cdot 10^{-5}$	$2.1 \cdot 10^{-5}$	$2.0 \cdot 10^{-5}$
$[\text{C}^{16}\text{O}_2]_{\min}$	$4.6 \cdot 10^{14}$	$4.6 \cdot 10^{14}$	$5.6 \cdot 10^{14}$	$5.4 \cdot 10^{14}$

Рис. 6. Зависимости погрешностей Δ_1 для отношения P(12)/R(32) и Δ_2 для линии P(18) от числа измерений N .

линий поглощения R(32) и R(34) линия P(18) менее контрастна на фоне ближайших к ней линий поглощения R(24) и R(26). Это связано с тем, что значения коэффициентов поглощения линий P(12) и P(18) отличаются незначительно (отличие между ними составляет менее 10%), в то время как значения коэффициентов линий R(24) и R(26) заметно больше по сравнению со значениями коэффициентов поглощения линий R(32) и R(34).

Анализ полученных результатов

Полученные экспериментальные результаты позволили оценить предельно обнаружимую минимальную концентрацию $^{13}\text{C}^{16}\text{O}_2$ (чувствительность) и точность измерения в смеси с $^{12}\text{C}^{16}\text{O}_2$ в выдыхаемом воздухе. Для этого использовалась вариация Алана [22], в со-

ответствии с которой вычислялись погрешность Δ_1 измерения отношения коэффициентов поглощения $^{13}\text{C}^{16}\text{O}_2$ и $^{12}\text{C}^{16}\text{O}_2$ и погрешность Δ_2 измерения коэффициента поглощения $^{13}\text{C}^{16}\text{O}_2$ в анализируемой смеси по формуле

$$\Delta_I = \frac{1}{2(N-1)} \frac{\sqrt{\sum_{j=1}^N (x_{j+1} - x_j)^2}}{\bar{x}_N} \cdot 100,$$

где x_j — значения обработанных с помощью фурье-фильтра зарегистрированных экспериментальных сигналов, N — число измерений, \bar{x}_N — среднее значение на множестве x_j ($j = 1 \dots N$).

В качестве x_j при вычислении погрешности Δ_1 использовались значения отношений интенсивностей, регистрируемых на частотах, соответствующих центрам линий поглощения P(12) и P(18), к интенсивностям,

регистрируемым на частотах, соответствующих центрам линий поглощения R(32), R(34) и R(24), R(26) соответственно — 4 отношения, обозначаемые далее P(12)/R(32), P(12)/R(34), P(18)/R(24), P(18)/R(26). При вычислении погрешности Δ_2 в качестве x_j использовались значения интенсивности, регистрируемой на частоте, соответствующей центру линии поглощения P(12) или P(18).

В таблице приведены результаты, полученные для образца выдыхаемого воздуха, спектр пропускания которого приведен на рис. 5. На рис. 6 приведены в качестве примера зависимости Δ_1 для отношения P(12)/R(32) и Δ_2 для линии P(18) от числа измерений. Во всех случаях оказалось, что минимальных значений погрешности Δ_1 и Δ_2 достигают при числе измерений, заметно превосходящих 100 (чаще всего ближе к 1000). Для всех используемых образцов выдыхаемого воздуха результаты оказались близкими.

Результаты, полученные при использовании линий поглощения P(12) молекулы $^{13}\text{C}^{16}\text{O}_2$ и R(32), R(34) молекулы $^{12}\text{C}^{16}\text{O}_2$ для их детектирования, оказались несколько лучше по сравнению с результатами, полученными при использовании линий поглощения P(18) молекулы $^{13}\text{C}^{16}\text{O}_2$ и R(24), R(26) молекулы $^{12}\text{C}^{16}\text{O}_2$. Это, по-видимому, связано с тем, что, как уже отмечалось, линия P(12) более контрастна по сравнению с линией P(18).

Полученные минимальные значения погрешностей Δ_1 (0.17%) и Δ_2 (0.23%) для образца воздуха, в котором доля $^{13}\text{C}^{16}\text{O}_2$ составляет 1/135 относительно доли $^{12}\text{C}^{16}\text{O}_2$ при атмосферном давлении и суммарной доле $^{12}\text{C}^{16}\text{O}_2$ и $^{13}\text{C}^{16}\text{O}_2$ в смеси 2.8%, соответствуют минимально детектируемой концентрации $^{13}\text{C}^{16}\text{O}_2 \sim 4.6 \cdot 10^{14} \text{ cm}^{-3}$ (17 ppm) при отношении сигнал/шум = 1 и при использовании ячейки с оптической длиной 4.8 м. Минимально детектируемая доля $^{13}\text{C}^{16}\text{O}_2$ в смеси с $^{12}\text{C}^{16}\text{O}_2$ составила при этом $4.6 \cdot 10^{-5}$.

Заключение

Результаты проведенных в работе исследований свидетельствуют о том, что использование метода диодной лазерной абсорбционной спектроскопии (TDLAS) с применением диодных лазеров, перестраиваемых вблизи длины волны $2 \mu\text{m}$, является перспективным для измерения содержания $^{13}\text{C}^{16}\text{O}_2$ в смеси с $^{12}\text{C}^{16}\text{O}_2$ в выдыхаемом воздухе для неинвазивной онлайн-диагностики онкологических заболеваний ЖКТ на ранних стадиях. Полученные чувствительность и точность детектирования $^{13}\text{C}^{16}\text{O}_2$ удовлетворяют требованиям, предъявляемым к дыхательным тестам, сам способ представляется достаточно простым и не требующим дорогостоящего оборудования, что является важным для его практического применения.

Благодарности

Исследования выполнены при поддержке Программы развития национального исследовательского ядерного университета „МИФИ“ в рамках программы „Приоритет 2030“.

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

Список литературы

- [1] R.W. Hulst, B.W. Hoff, A. Ende, G.N.J. Tytgat. *Nederlands Tijdschrift Voor Geneeskunde*, **143** (8), 395 (1993).
- [2] В.Т. Ивашкин. *Helicobacter/Pylori: Революция в гастроэнтерологии* (Триада-Х, М., 1999), с. 255.
- [3] L.E. Wroblewski, R.M. Peek, K.T. Wilson. *Clin. Microbiol. Rev.*, **23**, 713 (2010). DOI: 10.1128/CMR.00011-10
- [4] А.И. Шмак, Ф.В. Ерзикян, М.Ю. Ревтович, Е.П. Мартынов, А.А. Котов, А.В. Ерошенко. *Здравоохранение (Минск)*, **6**, 36 (2018).
- [5] В.И. Чиссов, В.В. Старинский, Г.В. Петрова. *Злокачественные новообразования в России в 2011 г. (Заболеваемость и смертность)* (ФГБУ „МНИОИ им. П.А. Герцена“ Минздрава России, М., 2013), с. 28.
- [6] А.С. Логинов, Ю.В. Васильев, В.И. Касьяненко, С.А. Зеленикин. *Российский гастроэнтерологический журн.*, **1**, 19 (1997).
- [7] T.A. Byrne, R.L. Persinger, L.S. Young. *Ann. Surg.*, **222**, 243 (1995). DOI: 10.1177/0148607196020005375
- [8] P. Greenberg, J. Koch, J. Cello. *Am. J. Gastroenterol.*, **91** (2), 228 (1996).
- [9] M. Kato, M. Saito, S. Fukuda. *J. Gastroenterol.*, **39**, 629 (2004). DOI: 10.1007/s00535-003-1357-7
- [10] Е.В. Степанов. *Труды Института общей физики РАН им. А.М. Прохорова*, **61**, 253 (2005).
- [11] S.V. Kireev, A.A. Kondrashov, S.L. Shnyrev, I.G. Simanovsky. *Laser Phys.*, **27** (10), (2017). DOI: 10.1088/1555-6611/aa7549
- [12] Е.С. Мирончук, И.В. Николаев, В.Н. Очкин, С.С. Родионова, М.В. Спиридонова, С.Н. Цхай. *Квант. электрон.*, **39** (4), 388 (2009).
- [13] H. Shirin, G. Kenet, O. Shevah, J. Wardi, S. Birkenfeld, M. Shahmurov, R. Bruck, Y. Niv, S.F. Moss, Y. Anvi. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, **15** (3), 389 (2001). DOI: 10.1046/j.1365-2036.2001.00926.x
- [14] Р.Г. Плавник. *13C-уреазный дыхательный тест на HelicobacterPylori (клинические и организационные аспекты)* (Медпрактика-М, М., 2017), с. 36.
- [15] M. Erdelyi, D. Richter, F.K. Tittel. *Appl. Phys. B*, **75**, 289 (2002). DOI: 10.1007/s00340-002-0960-2
- [16] Е.И. Короткова, Т.М. Гиндуллина, Н.М. Дубова, О.А. Воронова. *Физико-химические методы исследования и анализа* (Изд-во Томского политехнического ун-та, Томск, 2011), с. 177.
- [17] D.D. Nelson, J.B. McManus, S.C. Herndon, M.S. Zahniser, B. Tuzson, L. Emmenegger. *Appl. Phys. B*, **90**, 301 (2008). DOI: 10.1007/s00340-007-2894-1

- [18] D.E. Cooper, R.U. Martinelli, C.B. Carlisle, H. Riris, D.B. Bour, R.J. Menna. *Appl. Optics*, **32** (33), 6727 (1993). DOI: 10.1364/AO.32.006727
- [19] Е.В. Степанов. *Диодная лазерная спектроскопия и анализ молекул-биомаркеров* (Физматлит, М., 2009), с. 291.
- [20] S.V. Kireev, A.A. Kondrashov, M.A. Rybakov, S.L. Shnyrev, A.I. Sultangulova. *Laser Phys. Lett.*, **19** (2), 025701 (2022). DOI: 10.1088/1612-202X/ac4590
- [21] L.S. Rothman, I.E. Gordon, Y. Babikov, A. Barbe, D. ChrisBenner, P.F. Bernath, M. Birk, L. Bizzocchi, V. Boudon, L.R. Brown, A. Campargue, K. Chance, E.A. Cohen, L.H. Coudert, V.M. Devi, B.J. Drouin, A. Fayt, J.-M. Flaud, R.R. Gamache, J.J. Harrison, J.-M. Hartmann, C. Hill, J.T. Hodges, D. Jacquemart, A. Jolly, J. Lamouroux, R.J. LeRoy, G. Li, D.A. Long, O.M. Lyulin, C.J. Mackie, S.T. Massie, S. Mikhailenko, H.S.P. Müller, O.V. Naumenko, A.V. Nikitin, J. Orphal, V. Perevalov, A. Perrin, E.R. Polovtseva, C. Richard, M.A.H. Smith, E. Starikova, K. Sung, S. Tashkun, J. Tennyson, G.C. Toon, V.I.G. Tyuterev, G. Wagner. *J. Quant. Spectrosc. Radiat. Transfer*, **130**, 4-50 (2013).
- [22] Н.В. Смирнов, И.В. Дунин-Барковский. *Курс теории вероятностей и математической статистики для технических приложений* (Наука, М., 1969), с. 511.