

## АЦЕТОН, ЭТАНОЛ И ИЗОПРОПАНОЛ КАК СОВОКУПНОСТЬ БИОМАРКЕРОВ В ВЫДЫХАЕМОМ ВОЗДУХЕ ПАЦИЕНТОВ С ДИАБЕТОМ ПЕРВОГО ТИПА

О.А. Небритова<sup>1</sup>

onebritova@bmstu.ru

П.П. Демкин<sup>1</sup>

А.Н. Морозов<sup>1</sup>

П.В. Бережанский<sup>1, 2</sup>

Д.Р. Анфимов<sup>1</sup>

И.Л. Фуфурин<sup>1</sup>

<sup>1</sup> МГТУ им. Н.Э. Баумана, Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup> ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ», Москва, Российская Федерация

---

### Аннотация

Сахарный диабет первого типа (аутоиммунный диабет) представляет собой хроническое заболевание, характеризующееся дефицитом инсулина вследствие потери бета-клеток поджелудочной железы. По данным Международной диабетической федерации, 537 млн человек (~ 8 %) в мире страдают указанным заболеванием. Согласно статистическим данным, к 2030 г. число пациентов, страдающих диабетом, увеличится до 643 млн и к 2045 г. составит 783 млн человек в мире. Неинвазивная диагностика позволяет выявить заболевание на ранней стадии, что позволит снизить нагрузку на систему здравоохранения страны и повысить качество жизни населения. В работе описана экспериментальная установка, основанная на инфракрасной лазерной спектроскопии. Основными элементами установки являются квантово-каскадный лазер, излучающий в диапазоне 5,3...12,8 мкм с пиковой мощностью 150 мВт и шагом перестройки  $1 \text{ см}^{-1}$ , и многоходовая газовая кювета Эрриота с длиной оптического пути 76 м. Проведен анализ полученных спектров выдыхаемого воздуха здоровых волонтеров (60 чел.) и пациентов, страдающих диабетом первого типа (60 чел.). Рассчитаны диаграммы размаха концентраций трех основных молекул-биомаркеров (ацетона, этанола и изопропанола). Медианные значения полученных диаграмм размаха концентраций

### Ключевые слова

*Квантово-каскадный лазер, инфракрасная спектроскопия, диабет первого типа, хроническое заболевание, биомаркер, выдыхаемый воздух, качество жизни*

молекул-биомаркеров позволяют надежно дифференцировать волонтеров разных групп здоровья. Результаты могут быть использованы для определения референсных значений концентраций молекул-биомаркеров в выдыхаемом воздухе и для разработки приборов экспресс-диагностики заболеваний по спектральному анализу выдыхаемого воздуха

Поступила 02.03.2023

Принята 19.04.2023

© Автор(ы), 2023

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

**Введение.** Сахарный диабет — нарушение метаболического гомеостаза, контролируемого инсулином, которое приводит к нарушению углеводного и липидного обмена. Заболевание возникает в результате аутоиммунного разрушения бета-клеток поджелудочной железы [1]. Согласно данным Международной диабетической федерации, в мире около 537 млн человек страдают хроническим аутоиммунным заболеванием эндокринной системы — сахарным диабетом. По статистическим данным, к 2030 г. число пациентов, страдающих сахарным диабетом, достигнет 643 млн, а к 2045 г. — 783 млн человек в мире [2]. Сахарный диабет первого типа составляет примерно 8 % случаев диабета в мире и все чаще встречается в раннем возрасте. Таким образом, возникает необходимость в разработке методов его ранней неинвазивной диагностики по выделяемым человеком биоматериалам (слюна, выдыхаемый человеком воздух и т. д.).

Выдыхаемый человеком воздух состоит из более 1000 летучих органических соединений (ЛОС) [3]. В некоторых исследованиях предприняты попытки использовать ЛОС для выявления специфических аспектов диабета и метаболизма энергетических субстратов. Так, выделяемый с дыханием ацетон связан с диабетическим кетоацидозом [4], изопрен — с синтезом холестерина [5]. По данным [6], средняя концентрация ацетона в выдыхаемом воздухе здорового человека находится в диапазоне значений 290...870 ppb, этанола — 27...153 ppb. У пациентов с подтвержденным диабетом первого типа концентрация ацетона может превышать 1800 ppb [7], средняя концентрация изопропанола — 500 ppb, ацетона — более 2000 ppb [8]. В связи с этим вопрос определения референсных значений концентрации является актуальным. Дополнительные исследования, связывающие химический состав выдыхаемого воздуха и состояние здоровья человека, позволят лучше понять физиологию возникновения сахарного диабета и разработать методы его экспресс-диагностики. *Цель работы* — определение медианных

значений концентраций молекул-биомаркеров волонтеров разных групп здоровья.

Линейная зависимость концентрации выдыхаемого ацетона от концентрации кетоновых тел в крови, гемоглобина и глюкозы для пациентов с диабетом первого типа экспериментально определена в [9]. Однако для пациентов с диабетом второго типа такой зависимости обнаружено не было [10]. В совокупности эти данные свидетельствуют о том, что ацетон, безусловно, играет важную роль в углеводном обмене, но требуется соблюдать корректные условия проведения исследования для оценки гликемии. Таким образом, измерение концентрации только этого биомаркера недостаточно для количественной оценки ввиду значительного колебания его уровня в связи со степенью инсулинорезистентности, состоянием натошак и т. д. [11]. Предполагается, что концентрация нескольких молекул-биомаркеров может меняться в ответ на метаболическое изменение в теле человека. Следовательно, одновременный анализ нескольких биомаркеров и выбор их комбинации необходимы при разработке клинического устройства для ранней неинвазивной дыхательной диагностики. Корреляция выдыхаемого этанола (9,6...45,0 ppb) и ацетона (280...364 ppb) и профиля глюкозы в крови в рамках стандартного теста на толерантность к глюкозе при приеме 75 г глюкозы перорально здоровыми волонтерами показана в [4]. Анализ ЛОС проведен на квадрупольном масс-спектрометре, совмещенном с пятью газовыми хроматографическими колонками. Статистический анализ выполнен методом множественной линейной регрессии для кластеров выдыхаемых ЛОС со средним коэффициентом корреляции не менее 0,70. Несмотря на существующий «золотой стандарт», включающий в себя газовую хроматографию с масс-спектрометрией (ГХ-МС), большой интерес научного сообщества представляет инфракрасная спектроскопия, которая показывает значительные результаты при анализе многокомпонентных газовых смесей, в том числе и выдыхаемого человеком воздуха [8].

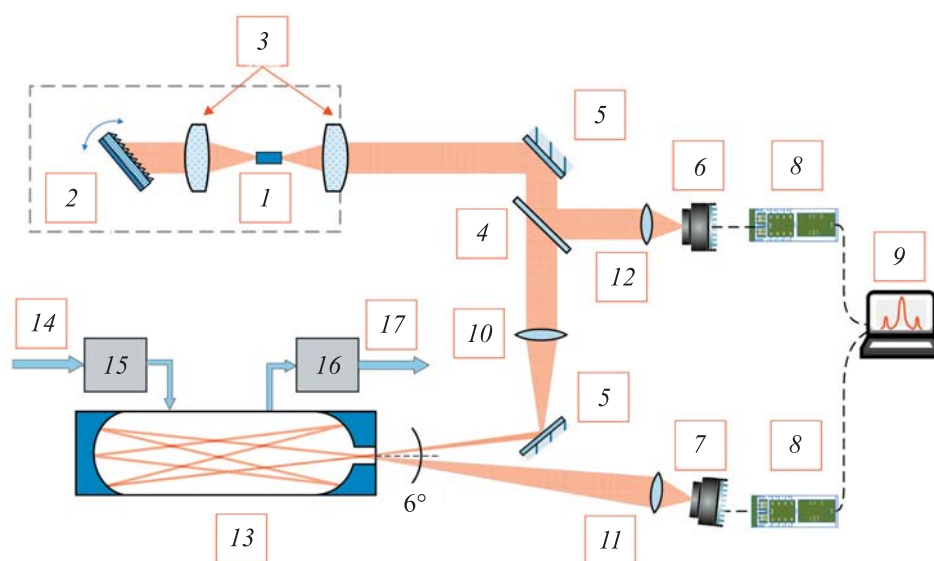
Широкий диапазон настройки, излучение в диапазоне «отпечатков пальцев» и компактные размеры лазерного чипа позволяют выделить инфракрасные квантово-каскадные лазеры (ККЛ) для биомедицинских применений. Особенно перспективно использование ККЛ в портативных устройствах [12].

В биомедицинских приложениях ЛОС обычно изучаются на уровнях ppm–ppb, что требует высокочувствительных методов. Такие спектроскопические методы, как абсорбционная спектроскопия, ограничены по чувствительности длиной оптического пути [13, 14]. Большая длина

пути повышает чувствительность и предел обнаружения. Использование квантово-каскадного лазера с распределенной обратной связью на длине волны 5,26 мкм показано в [15]. Предел обнаружения монооксида углерода 50 ppt достигается за одно измерение продолжительностью 180 мс, а при накоплении за время 12 мин чувствительность достигает рекордных значений (0,9 ppt). Для идентификации монооксида углерода в выдыхаемом человеком воздухе с использованием многоходовой газовой кюветы в [16] использована та же система. Зарегистрирована концентрация  $9 \pm 5$  ppbv на длине волны 4,69 мкм с временем накопления 0,07 с. Чувствительность на уровне sub-ppb для узкополосного ККЛ и 200-метровой многоходовой газовой кюветы Эрриота продемонстрирована в [17]. Применение широкополосного ККЛ для анализа выдыхаемого воздуха описано в [18, 19]. Возможность применения элементов искусственного интеллекта (машинное и глубокое обучение) для решения задачи спектрального анализа показана в [20, 21].

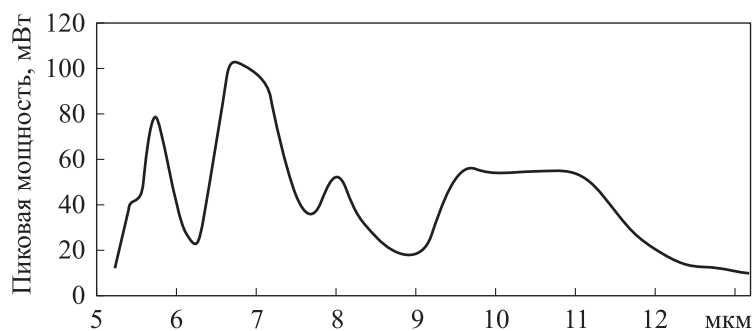
В настоящей работе описана экспериментальная установка и способ получения инфракрасных спектров выдыхаемого человеком воздуха. Для определения концентраций использован закон Бугера — Ламберта — Бера на характерных длинах волн для каждого конкретного биомаркера.

**Экспериментальная установка.** Экспериментальная установка основана на методе инфракрасной лазерной спектроскопии и предназначена для высокочувствительного спектрального анализа многокомпонентных газовых смесей, в том числе состава выдыхаемого человеком воздуха (рис. 1) [18, 20]. Установка состоит из ККЛ, построенного по схеме Литтрова. Лазер излучает в диапазоне длин волн 5,3...12,8 мкм в импульсном режиме с длиной импульса 50 нс и пиковой мощностью до 150 мВт (рис. 2). Система зеркал направляет инфракрасное излучение на светоделительную пластину. Одна часть излучения, проходя через согласующую оптику, попадает на опорное фотоприемное устройство, охлаждаемое каскадом ячеек Пельтье. Другая часть излучения проходит через линзу, фокусируется на  $1/3-1/2$  расстояния внутри газовой многоходовой кюветы Эрриота. Система зеркал позволяет провести точную юстировку системы так, чтобы инфракрасное излучение было направлено во входной зрачок многоходовой газовой кюветы под углом  $3^\circ$  к оси и выходило по тем же углом. Следовательно, суммарный угол составляет  $6^\circ$ , что позволяет достичь 238 переотражений лазерного луча и максимальную длину оптического пути (76 м). Оптимальная юстировка кюветы определяется по паттерну отражений видимого лазера, соосного ККЛ (рис. 3).



**Рис. 1.** Принципиальная схема экспериментальной установки:

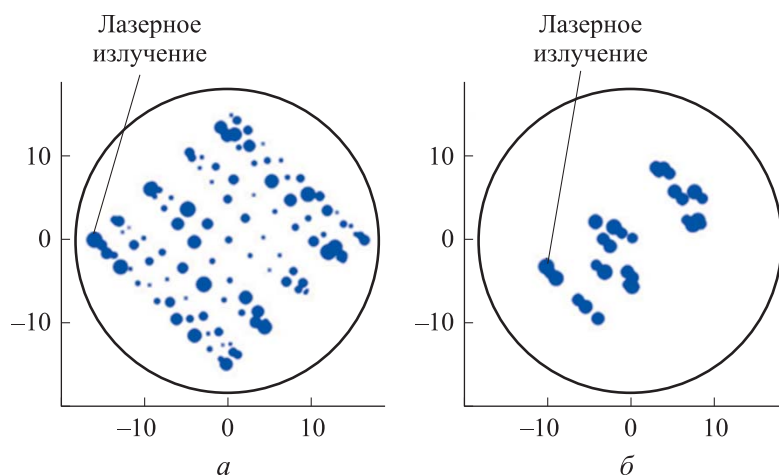
- 1 — ККЛ; 2 — дифракционная решетка; 3 — система асферических линз;  
 4 — светоделительная пластина; 5 — система зеркал; 6 — опорный кадмий-ртуть-теллу-  
 ровый фотоприемник, охлаждаемый каскадом ячеек Пельтье; 7 — сигнальный  
 кадмий-ртуть-теллу-  
 ровый фотоприемник, охлаждаемый каскадом ячеек Пельтье;  
 8 — аналогово-цифровой преобразователь; 9 — ЭВМ; 10 — линза; 11, 12 — согласующая  
 оптика; 13 — многоходовая кювета по типу Эрриота; 14 — пакет для сбора пробы;  
 15 — мембранный осушитель; 16 — вакуумный насос; 17 — проба



**Рис. 2.** Спектр мощности ККЛ (длительность импульса 50 нс, 5 % duty-cycle)

Выходящее из кюветы инфракрасное излучение фокусируется согласующей оптикой на сигнальном фотоприемном устройстве. Обнаружи-  
 тельная способность кадмий-ртуть-теллу-  
 ровых фотоприемников состав-  
 ляет  $D^* \sim (6...8) \cdot 10^9 \text{ см} \cdot \text{Гц}^{1/2}/\text{Вт}$ . Оба сигнала считывались 18-разряд-  
 ным аналогово-цифровым преобразователем. Далее опорный и сигналь-  
 ный спектры передаются на ЭВМ для последующей обработки и анализа.

Здесь опорный фотоприемник использован для определения длины оптического пути луча в многоходовой кювете и не применялся для нормировки спектров.



**Рис. 3.** Оценка качества настройки многоходовой кюветы:

*a* — оптимальная настройка кюветы, соответствующая максимальной длине оптического пути 76 м; *b* — настройка кюветы, соответствующая длине оптического пути 32 м

Анализируемая проба выдыхаемого воздуха человека предварительно собирается в пакет для сбора пробы, который может герметично закрываться и предназначен для кратковременных перевозок. Пакет напрямую присоединяется к мембранному (нафионовому) осушителю, который с помощью двухконтурной прокачки азотом осушает пробу. Далее проба попадает в многоходовую кювету. Концентрация водяного пара после осушки составляет примерно  $1 \text{ г/м}^3$ . Вакуумный насос откачивает пробу.

**Исследуемые группы.** Экспериментальное исследование проведено на базе МГТУ им. Н.Э. Баумана и ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ». Протокол исследования одобрен этическим комитетом ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ» № 174 от 18 января 2022 г. Все процедуры, выполненные в исследовании с участием людей, соответствуют этическим стандартам институционального и/или национального комитета по исследовательской этике и Хельсинской декларации 1964 г. и ее последующим изменениям или сопоставимым нормам этики. Каждый участник исследования проинформирован о деталях исследования, предоставил согласие на обработку персональных данных и заполнил анкету для сбора анамнеза.

В рамках исследования собраны пробы выдыхаемого воздуха целевой (первая группа) и контрольной (вторая группа) групп. Всего в исследовании

приняло участие 120 человек. Целевая группа состояла из 60 пациентов с диагнозом диабет первого типа в возрасте от 6 до 17 лет (37 человек мужского пола и 23 женского). Все пациенты поступили в стационар по экстренным показаниям в стадии декомпенсации без кетоацидоза и четыре пациента с острым кетоацидозом. При поступлении у пациентов определяли уровень глюкозы в крови. Средний уровень глюкозы при поступлении 13,05 (7,3...38 ммоль/л). Средний стаж заболевания в основной группе 7,7 лет (от 1 года до 15 лет). Сбор образцов выдыхаемого воздуха проводили утром на следующий день после поступления с 9 до 10 ч в одном и том же проветриваемом помещении при комнатной температуре 20...22 °С.

Контрольная группа включала в себя 60 здоровых волонтеров в возрасте от 8 до 21 года (37 человек мужского пола и 23 женского) с первой группой здоровья по результатам профилактического осмотра. К первой группе здоровья относятся волонтеры, не имеющие каких-либо хронических заболеваний и факторов риска для их возникновения. Результаты проведенных медицинских обследований в этой группе здоровья находятся в пределах нормальных показателей. Данная категория включает в себя волонтеров с наиболее благоприятным уровнем самочувствия. По результатам диспансеризации для лиц этой категории проводят профилактические консультации и другие лечебно-оздоровительные мероприятия, имеющие основной целью пропаганду здорового образа жизни и соблюдение санитарно-гигиенических норм.

**Методы.** Забор воздушной пробы проводили в одноразовый двухлитровый пакет *Meridian Urine Bag ST 1300102*. Выдыхался только остаточный воздух из легких без предварительного вдоха воздуха окружающей среды. Полученная воздушная проба подлежала транспортировке. Во время транспортировки пакеты нельзя было сдавливать, протыкать острыми предметами, подвергать перепадам температуры. Возможно выпадение росы из водяного пара, который содержался в воздушной пробе. Воздушная проба проанализирована в течение 8 ч от момента взятия. После указанного срока пакет с воздушной пробой подлежал утилизации.

Разработанная система регистрации инфракрасных спектров для ЭВМ позволяет получить 10 инфракрасных спектров собранной воздушной пробы и один фоновый спектр чистой кюветы. Каждый спектр получен по результатам накопления 100 сигналов. Всего получено 1200 спектров волонтеров.

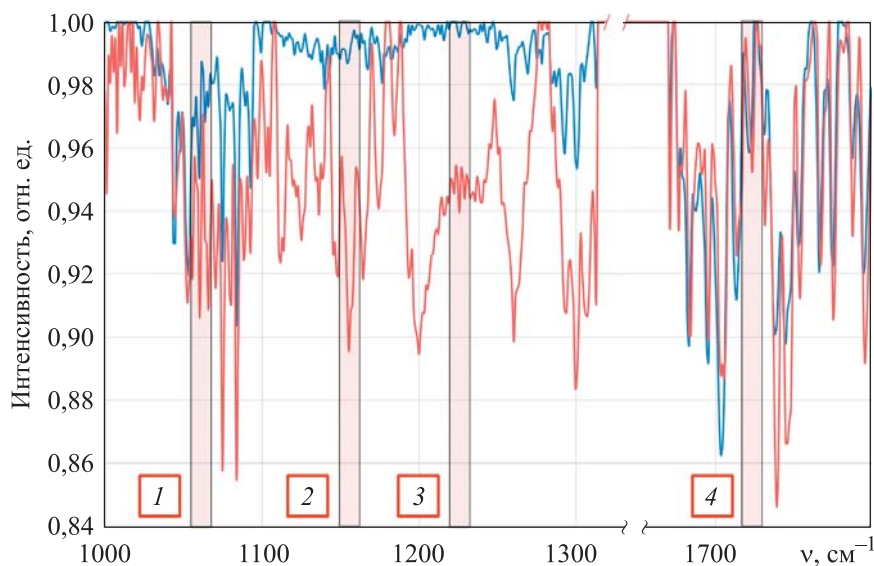
**Экспериментальные результаты.** Для каждого из 1200 полученных инфракрасных спектров выдыхаемого воздуха проводили процедуру нормировки. В качестве фонового спектра использовали инфракрасный

спектр воздуха помещения, в котором бралась проба волонтера. Далее каждый нормированный спектр проходил процедуру коррекции базовой линии, заключающейся в аппроксимации спектрального коэффициента пропускания полиномом не выше 2 степени. Это позволяло устранить низкочастотные искажения в полученном сигнале, вызванные нестабильностью мощности излучения ККЛ (до 5 % номинального значения).

Рассматриваемые области нахождения селективных линий молекул-маркеров для спектров пропускания здорового волонтера и пациента, страдающего диабетом первого типа, приведены на рис. 4. Рассмотрены характерные линии поглощения этанола ( $\nu = 1066 \text{ см}^{-1}$ ), изопропанола ( $\nu = 1153 \text{ см}^{-1}$ ), ацетона ( $\nu = 1217$  и  $\nu = 1729 \text{ см}^{-1}$ ). Расчет концентрации проводили согласно закону Бугера — Ламберта — Бера:

$$\tau(\nu) = I(\nu) / I_0(\nu), \quad D(\nu) = \ln \tau(\nu), \quad C = (D(\nu) / D_0(\nu)) C_0,$$

где  $\tau(\nu)$  — спектральный коэффициент пропускания;  $I(\nu)$ ,  $I_0(\nu)$  — интенсивность сигнального и фонового спектров;  $D(\nu)$ ,  $D_0(\nu)$  — экспериментальный и эталонный спектры оптической плотности;  $C$ ,  $C_0$  — концентрация, соответствующая экспериментальному и эталонному спектрам.



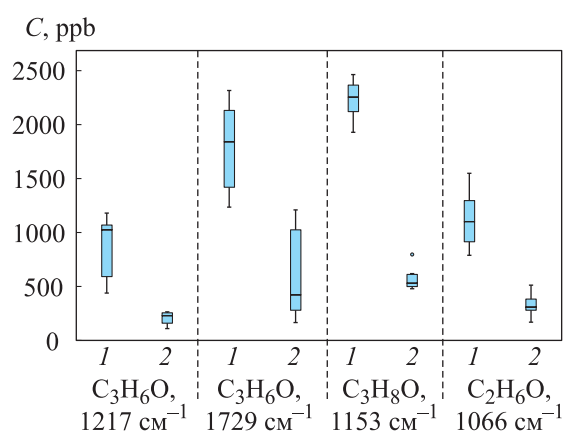
**Рис. 4.** Спектры пропускания  $\tau(\nu)$  здорового волонтера (—) и пациента (—) с диабетом первого типа:

1 — область, соответствующая этанолу ( $\nu = 1066 \text{ см}^{-1}$ ); 2 — область, соответствующая изопропанолу ( $\nu = 1153 \text{ см}^{-1}$ ); 3, 4 — области, соответствующие ацетону ( $\nu = 1217$  и  $\nu = 1729 \text{ см}^{-1}$ )



Для каждого волонтера получены десять спектров оптической плотности и определены концентрации молекул-биомаркеров на заданных длинах волн. Эталонный спектр оптической плотности был измерен заранее на описанной экспериментальной установке. Концентрации, соответствующие зарегистрированным спектрам, получены на основе сечений поглощения, приведенных в [20].

Для каждого пациента вычисляли среднее значение полученных концентраций. Далее строили диаграмму размаха концентраций у здоровых волонтеров и пациентов с диабетом первого типа для каждого биомаркера (рис. 5). Рассчитаны диаграммы размаха концентраций для ацетона  $\nu = 1217$  и  $\nu = 1729 \text{ см}^{-1}$ , этанола  $\nu = 1066 \text{ см}^{-1}$ , изопропанола  $\nu = 1153 \text{ см}^{-1}$ . Рассчитанные медианные значения биомаркеров приведены в таблице.



**Рис. 5.** Диаграмма размаха концентраций ацетона, этанола и изопропанола у здоровых волонтеров (первая группа, 1) и пациентов с диабетом первого типа (вторая группа, 2)

#### Статистическое распределение значений концентрации биомаркеров

Вещество-биомаркер ( $\nu$ , $\text{см}^{-1}$ )	Первая группа		Вторая группа	
	Медиана, ppb	Среднеквадратическое отклонение, ppb	Медиана, ppb	Среднеквадратическое отклонение, ppb
$\text{C}_3\text{H}_6\text{O}$ (1217)	214,50	49,22	994,38	248,49
$\text{C}_3\text{H}_6\text{O}$ (1729)	401,51	350,05	1763,72	343,13
$\text{C}_2\text{H}_6\text{O}$ (1066)	295,81	93,29	1044,12	231,04
$\text{C}_3\text{H}_8\text{O}$ (1153)	496,54	95,02	2152,91	148,02

Медианные значения концентраций веществ-биомаркеров у пациентов выше, чем у здоровых волонтеров (см. рис. 3). Однако большие значения среднеквадратических отклонений свидетельствуют о высокой вариабельности состава выдыхаемого воздуха волонтеров, входящих в одну группу, что обуславливает необходимость использования одновременно нескольких биомаркеров для диагностики одного заболевания. Приведенные результаты свидетельствуют о возможности применения описанного подхода для ранней неинвазивной диагностики данного заболевания. Современные методы машинного и глубокого обучения позволяют с высокой точностью классифицировать болезни как по широкому спектральному диапазону, так и по концентрациям веществ-биомаркеров [21].

**Заключение.** Проведенный в рамках текущего исследования эксперимент показывает возможность одновременного анализа нескольких молекул-биомаркеров в пробе выдыхаемого воздуха человека. Инфракрасные спектры зарегистрированы с помощью ККЛ с перестраиваемой длиной волны (5,3...12,8 мкм) и многоходовой газовой кюветы Эрриота. Излучение лазера осуществлялось в импульсном режиме с шириной импульса 50 нс и пиковой мощностью 150 мВт с шагом перестройки  $1 \text{ см}^{-1}$ . Длина оптического пути 76 м при базовой длине кюветы 0,32 м. Зарегистрировано 1200 спектров для двух групп волонтеров: здоровые волонтеры (60 человек в возрасте от 8 до 21 года) и пациенты с диабетом первого типа (60 человек возрастом от 6 до 17 лет) по 10 спектров для каждого волонтера. На основе полученных инфракрасных спектров по закону Бутера — Ламберта — Бера построена диаграмма размаха концентраций ацетона, этанола и изопропанола в выдыхаемом воздухе на длинах волн ацетона  $\nu = 1217$  и  $\nu = 1729 \text{ см}^{-1}$ , этанола  $\nu = 1066 \text{ см}^{-1}$ , изопропанола  $\nu = 1153 \text{ см}^{-1}$ . Полученные результаты для ацетона и изопропанола согласуются с данными открытых источников. Результаты определения концентраций для трех биомаркеров позволят уточнить референсные значения концентрации, соответствующие диабету первого типа. Описанный подход можно применять для других социально-значимых заболеваний (бронхиальная астма, пневмония), что позволит существенно расширить область применения предложенного подхода. Таким образом, экспериментальная установка, протокол взятия пробы и методика анализа экспериментальных данных могут быть применены в медицинской практике для неинвазивной экспресс-диагностики состояния здоровья человека.

## ЛИТЕРАТУРА

- [1] Paschou S.A., Petsiou A., Chatzigianni K., et al. Type 1 diabetes as an autoimmune disease: the evidence. *Diabetologia*, 2014, vol. 57, no. 7, pp. 1500–1501. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00125-014-3229-5>
- [2] Magliano D.J., Boyko E.J. Federation I.D. IDF diabetes atlas. Brussels, International Diabetes Federation, 2021.
- [3] Selvaraj R., Vasa N.J., Nagendra S.S., et al. Advances in mid-infrared spectroscopy-based sensing techniques for exhaled breath diagnostics. *Molecules*, 2020, vol. 25, iss. 9, art. 2227. DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules25092227>
- [4] Galassetti P.R., Novak B., Nemet D., et al. Breath ethanol and acetone as indicators of serum glucose levels: an initial report. *Diabetes Technol. Ther.*, 2005, vol. 7, no. 1, pp. 115–123. DOI: <https://doi.org/10.1089/dia.2005.7.115>
- [5] Salerno-Kennedy R., Cashman K.D. Isopren in der Atemluft als potenzieller Biomarker in der modernen Medizin. *Wien. Klin. Wochenschr.*, 2005, vol. 117, pp. 180–186. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00508-005-0336-9>
- [6] 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. *Physiol. Meas.*, 2003, vol. 24, no. 1, art. 107. DOI: <https://doi.org/10.1088/0967-3334/24/1/308>
- [7] Deng C., Zhang J., Yu X., et al. Determination of acetone in human breath by gas chromatography–mass spectrometry and solid-phase microextraction with on-fiber derivatization. *J. Chromatogr. B*, 2004, vol. 810, iss. 2, pp. 269–275. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2004.08.013>
- [8] Smith D., Turner C., Španěl P. Volatile metabolites in the exhaled breath of healthy volunteers: their levels and distributions. *J. Breath Res.*, 2007, vol. 1, no. 1, art. 014004. DOI: <https://doi.org/10.1088/1752-7155/1/1/014004>
- [9] Park Y.L., Chen B.R., Wood R.J. Design and fabrication of soft artificial skin using embedded microchannels and liquid conductors. *IEEE Sens. J.*, 2012, vol. 12, iss. 8, pp. 2711–2718. DOI: <https://doi.org/10.1109/JSEN.2012.2200790>
- [10] Španěl P., Dryahina K., Smith D. Acetone, ammonia and hydrogen cyanide in exhaled breath of several volunteers aged 4–83 years. *J. Breath Res.*, 2007, vol. 1, no. 1, art. 011001. DOI: <https://doi.org/10.1088/1752-7155/1/1/011001>
- [11] Storer M., Dummer J., Lunt H., et al. Measurement of breath acetone concentrations by selected ion flow tube mass spectrometry in type 2 diabetes. *J. Breath Res.*, 2011, vol. 5, no. 4, art. 046011. DOI: <https://doi.org/10.1088/1752-7155/5/4/046011>
- [12] Goyal A.K., Kotidis P., Deutsch E.R., et al. Detection of chemical clouds using widely tunable quantum cascade lasers. *Proc. SPIE*, 2015, vol. 9455, pp. 144–152. DOI: <https://doi.org/10.1117/12.2177527>
- [13] Ninham B.W., Bolotskova P.N., Gudkov S.V., et al. Nafion swelling in salt solutions in a finite sized cell: curious phenomena dependent on sample preparation protocol. *Polymers*, 2022, vol. 14, iss. 8, art. 1511. DOI: <https://doi.org/10.3390/polym14081511>

- [14] Bunkin N.F., Kozlov V.A., Kir'yanova M.S., et al. Fourier IR spectroscopy study of the effects of unsteadiness on the process of swelling of polymeric membranes. *Opt. Spectrosc.*, 2021, vol. 129, no. 4, pp. 460–470.  
DOI: <https://doi.org/10.1134/S0030400X2104007X>
- [15] Richard L., Romanini D., Ventrillard I. Nitric oxide analysis down to ppt levels by optical-feedback cavity-enhanced absorption spectroscopy. *Sensors*, 2018, vol. 18, iss. 7, art. 1997. DOI: <https://doi.org/10.3390/s18071997>
- [16] Ghorbani R., Schmidt F.M. ICL-based TDLAS sensor for real-time breath gas analysis of carbon monoxide isotopes. *Opt. Express*, 2017, vol. 25, iss. 1, pp. 12743–12752. DOI: <https://doi.org/10.1364/OE.25.012743>
- [17] McManus J.B., Zahniser M.S., Nelson Jr D.D., et al. Application of quantum cascade lasers to high-precision atmospheric trace gas measurements. *Opt. Eng.*, 2010, vol. 49, iss. 11. DOI: <https://doi.org/10.1117/1.3498782>
- [18] Щербакова А.В., Анфимов Д.Р., Фуфурин И.Л. и др. Экспериментальная установка на базе перестраиваемого в диапазоне волн 5.3–12.8 мкм квантово-каскадного лазера для спектрального анализа выдыхаемого человеком воздуха. *Оптика и спектроскопия*, 2021, т. 129, вып. 6, с. 747–754.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.21883/OS.2021.06.50986.7k-21>
- [19] van Mastrigt E., Reyes-Reyes A., Brand K., et al. Exhaled breath profiling using broadband quantum cascade laser-based spectroscopy in healthy children and children with asthma and cystic fibrosis. *J. Breath Res.*, 2016, vol. 10, no. 2, art. 026003. DOI: <https://doi.org/10.1088/1752-7155/10/2/026003>
- [20] Fufurin I., Berezhanskiy P., Golyak I., et al. Deep learning for type 1 diabetes mellitus diagnosis using infrared quantum cascade laser spectroscopy. *Materials*, 2022, vol. 15, iss. 9, art. 2984. DOI: <https://doi.org/10.3390/ma15092984>
- [21] Golyak I.S., Kareva E.R., Fufurin I.L., et al. Numerical methods of spectral analysis of multicomponent gas mixtures and human exhaled breath. *Comput. Opt.*, 2022, vol. 46, iss. 4, pp. 650–658. DOI: <http://dx.doi.org/10.18287/2412-6179-CO-1058>

**Небритова Ольга Александровна** — аспирантка, ассистент кафедры «Физика» МГТУ им. Н.Э. Баумана (Российская Федерация, 105005, Москва, 2-я Бауманская ул., д. 5, стр. 1).

**Демкин Павел Павлович** — инженер ЦПФ МГТУ им. Н.Э. Баумана; инженер НОЦ «Фотоника» МГТУ им. Н.Э. Баумана (Российская Федерация, 105005, Москва, 2-я Бауманская ул., д. 5, стр. 1).

**Морозов Андрей Николаевич** — чл.-корр. РАН, д-р физ.-мат. наук, профессор, заведующий кафедрой «Физика» МГТУ им. Н.Э. Баумана (Российская Федерация, 105005, Москва, 2-я Бауманская ул., д. 5, стр. 1).

**Бережанский Павел Вячеславович** — канд. мед. наук, заведующий пульмонологическим отделением ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ» (Российская Федерация, 119049, Москва, 4-й Добрынинский переулок, д. 1/9); старший научный сотрудник НОЦ «Фотоника» МГТУ им. Н.Э. Баумана (Российская Федерация, 105005, Москва, 2-я Бауманская ул., д. 5, стр. 1).

**Анфимов Дмитрий Романович** — аспирант, ассистент кафедры «Физика» МГТУ им. Н.Э. Баумана (Российская Федерация, 105005, Москва, 2-я Бауманская ул., д. 5, стр. 1).

**Фуфурин Игорь Леонидович** — канд. физ.-мат. наук, доцент кафедры «Физика» МГТУ им. Н.Э. Баумана (Российская Федерация, 105005, Москва, 2-я Бауманская ул., д. 5, стр. 1).

**Просьба ссылаться на эту статью следующим образом:**

Небритова О.А., Демкин П.П., Морозов А.Н. и др. Ацетон, этанол и изопропанол как совокупность биомаркеров в выдыхаемом воздухе пациентов с диабетом первого типа. *Вестник МГТУ им. Н.Э. Баумана. Сер. Естественные науки*, 2023, № 6 (111), с. 39–54. DOI: <https://doi.org/10.18698/1812-3368-2023-6-39-54>

**ACETONE, ETHANOL AND ISOPROPANOL AS A SET OF BIOMARKERS IN THE EXHALED BREATH OF PATIENTS WITH TYPE 1 DIABETES**

**O.A. Nebritova<sup>1</sup>**

onebritova@bmstu.ru

**P.P. Demkin<sup>1</sup>**

**A.N. Morozov<sup>1</sup>**

**P.V. Berezhanskiy<sup>1,2</sup>**

**D.R. Anfimov<sup>1</sup>**

**I.L. Fufurin<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Bauman Moscow State Technical University, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> State Budgetary Healthcare Institution of the City of Moscow

“Morozovskaya Children’s City Clinical Hospital of Moscow Healthcare Department”, Moscow, Russian Federation

---

**Abstract**

Type 1 diabetes mellitus (autoimmune diabetes) is a chronic disease characterized by the insulin deficiency due to the loss of the pancreatic beta cells. According to the International Diabetes Federation, 537 million people (~ 8 %) suffer from this disease. According to statistics, by 2030 the number of patients suffering from diabetes would increase to 643 million, and by 2045 it would amount to 783 million people in the world. Non-invasive diagnostics makes it possible to identify the disease at an early stage, which will make it possible to reduce the burden on the country’s healthcare system and improve the quality of life of the population. The paper describes an experi-

**Keywords**

*Quantum cascade laser, infrared spectroscopy, type 1 diabetes, chronic disease, biomarker, exhaled air, quality of life*

mental setup based on the infrared laser spectroscopy. The main setup elements include a quantum cascade laser emitting in the range of 5.3–12.8  $\mu\text{m}$  with peak power of 150 mW and a tuning step of 1  $\text{cm}^{-1}$ , as well as a multi-pass Herriot gas cell with the optical path length of 76 m. The obtained spectra of exhaled breath air were analyzed with healthy volunteers (60 people) and patients suffering from the type 1 diabetes (60 people). Concentration range diagrams of three main biomarker molecules (acetone, ethanol and isopropanol) were calculated. Median values of the obtained diagrams of the biomarker molecules concentration range make it possible to reliably differentiate volunteers from the different health groups. The results could be used to determine reference values for the biomarker molecules concentration in the exhaled air and to design and develop devices for rapid diagnostics of diseases using spectral analysis of the exhaled air

Received 02.03.2023

Accepted 19.04.2023

© Author(s), 2023

*The work was carried out within the framework of implementing the Strategic Academic Leadership Program "Priority-2030", approved by the Resolution of the Government of the Russian Federation dated May 13, 2021 no. 729*

## REFERENCES

- [1] Paschou S.A., Petsiou A., Chatzigianni K., et al. Type 1 diabetes as an autoimmune disease: the evidence. *Diabetologia*, 2014, vol. 57, no. 7, pp. 1500–1501. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00125-014-3229-5>
- [2] Magliano D.J., Boyko E.J. Federation I.D. IDF diabetes atlas. Brussels, International Diabetes Federation, 2021.
- [3] Selvaraj R., Vasa N.J., Nagendra S.S., et al. Advances in mid-infrared spectroscopy-based sensing techniques for exhaled breath diagnostics. *Molecules*, 2020, vol. 25, iss. 9, art. 2227. DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules25092227>
- [4] Galassetti P.R., Novak B., Nemet D., et al. Breath ethanol and acetone as indicators of serum glucose levels: an initial report. *Diabetes Technol. Ther.*, 2005, vol. 7, no. 1, pp. 115–123. DOI: <https://doi.org/10.1089/dia.2005.7.115>
- [5] Salerno-Kennedy R., Cashman K.D. Isopren in der Atemluft als potenzieller Biomarker in der modernen Medizin. *Wien. Klin. Wochenschr.*, 2005, vol. 117, pp. 180–186. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00508-005-0336-9>
- [6] 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. *Physiol. Meas.*, 2003, vol. 24, no. 1, art. 107. DOI: <https://doi.org/10.1088/0967-3334/24/1/308>

- [7] Deng C., Zhang J., Yu X., et al. Determination of acetone in human breath by gas chromatography–mass spectrometry and solid-phase microextraction with on-fiber derivatization. *J. Chromatogr. B*, 2004, vol. 810, iss. 2, pp. 269–275. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2004.08.013>
- [8] Smith D., Turner C., Španěl P. Volatile metabolites in the exhaled breath of healthy volunteers: their levels and distributions. *J. Breath Res.*, 2007, vol. 1, no. 1, art. 014004. DOI: <https://doi.org/10.1088/1752-7155/1/1/014004>
- [9] Park Y.L., Chen B.R., Wood R.J. Design and fabrication of soft artificial skin using embedded microchannels and liquid conductors. *IEEE Sens. J.*, 2012, vol. 12, iss. 8, pp. 2711–2718. DOI: <https://doi.org/10.1109/JSEN.2012.2200790>
- [10] Španěl P., Dryahina K., Smith D. Acetone, ammonia and hydrogen cyanide in exhaled breath of several volunteers aged 4–83 years. *J. Breath Res.*, 2007, vol. 1, no. 1, art. 011001. DOI: <https://doi.org/10.1088/1752-7155/1/1/011001>
- [11] Storer M., Dummer J., Lunt H., et al. Measurement of breath acetone concentrations by selected ion flow tube mass spectrometry in type 2 diabetes. *J. Breath Res.*, 2011, vol. 5, no. 4, art. 046011. DOI: <https://doi.org/10.1088/1752-7155/5/4/046011>
- [12] Goyal A.K., Kotidis P., Deutsch E.R., et al. Detection of chemical clouds using widely tunable quantum cascade lasers. *Proc. SPIE*, 2015, vol. 9455, pp. 144–152. DOI: <https://doi.org/10.1117/12.2177527>
- [13] Ninham B.W., Bolotskova P.N., Gudkov S.V., et al. Nafion swelling in salt solutions in a finite sized cell: curious phenomena dependent on sample preparation protocol. *Polymers*, 2022, vol. 14, iss. 8, art. 1511. DOI: <https://doi.org/10.3390/polym14081511>
- [14] Bunkin N.F., Kozlov V.A., Kir'yanova M.S., et al. Fourier IR spectroscopy study of the effects of unsteadiness on the process of swelling of polymeric membranes. *Opt. Spectrosc.*, 2021, vol. 129, no. 4, pp. 460–470. DOI: <https://doi.org/10.1134/S0030400X2104007X>
- [15] Richard L., Romanini D., Ventrillard I. Nitric oxide analysis down to ppt levels by optical-feedback cavity-enhanced absorption spectroscopy. *Sensors*, 2018, vol. 18, iss. 7, art. 1997. DOI: <https://doi.org/10.3390/s18071997>
- [16] Ghorbani R., Schmidt F.M. ICL-based TDLAS sensor for real-time breath gas analysis of carbon monoxide isotopes. *Opt. Express*, 2017, vol. 25, iss. 1, pp. 12743–12752. DOI: <https://doi.org/10.1364/OE.25.012743>
- [17] McManus J.B., Zahniser M.S., Nelson Jr D.D., et al. Application of quantum cascade lasers to high-precision atmospheric trace gas measurements. *Opt. Eng.*, 2010, vol. 49, iss. 11. DOI: <https://doi.org/10.1117/1.3498782>
- [18] Shcherbakova A.V., Anfimov D.R., Fufurin I.L., et al. Experimental setup based on a quantum cascade laser tunable in the wavelength range of 5.3–12.8  $\mu\text{m}$  for spectral analysis of human exhaled air. *Opt. Spectrosc.*, 2021, vol. 129, no. 7, pp. 830–837. DOI: <https://doi.org/10.1134/S0030400X21060151>
- [19] van Mastrigt E., Reyes-Reyes A., Brand K., et al. Exhaled breath profiling using broadband quantum cascade laser-based spectroscopy in healthy children and children with asthma and cystic fibrosis. *J. Breath Res.*, 2016, vol. 10, no. 2, art. 026003. DOI: <https://doi.org/10.1088/1752-7155/10/2/026003>

[20] Fufurin I., Berezhanskiy P., Golyak I., et al. Deep learning for type 1 diabetes mellitus diagnosis using infrared quantum cascade laser spectroscopy. *Materials*, 2022, vol. 15, iss. 9, art. 2984. DOI: <https://doi.org/10.3390/ma15092984>

[21] Golyak I.S., Kareva E.R., Fufurin I.L., et al. Numerical methods of spectral analysis of multicomponent gas mixtures and human exhaled breath. *Comput. Opt.*, 2022, vol. 46, iss. 4, pp. 650–658. DOI: <http://dx.doi.org/10.18287/2412-6179-CO-1058>

**Nebritova O.A.** — Post-Graduate Student, Assistant Lecturer, Department of Physics, Bauman Moscow State Technical University (2-ya Baumanskaya ul. 5, str. 1, Moscow, 105005 Russian Federation).

**Demkin P.P.** — Engineer, Center for Applied Physics of the Bauman Moscow State Technical University; Engineer, Scientific Centre of Photonics and IR-Technique, Bauman Moscow State Technical University (2-ya Baumanskaya ul. 5, str. 1, Moscow, 105005 Russian Federation).

**Morozov A.N.** — Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Dr. Sc. (Phys.-Math.), Professor, Head of Department of Physics, Bauman Moscow State Technical University (2-ya Baumanskaya ul. 5, str. 1, Moscow, 105005 Russian Federation).

**Berezhanskiy P.V.** — Cand. Sc. (Medical), Head of the Pulmonology Department, State Budgetary Healthcare Institution of the City of Moscow “Morozovskaya Children’s City Clinical Hospital of Moscow Healthcare Department” (4-y Dobryninskiy pereulok 1/9, Moscow, 119049 Russian Federation); Senior Researcher, Scientific Centre of Photonics and IR-Technique, Bauman Moscow State Technical University (2-ya Baumanskaya ul. 5, str. 1, Moscow, 105005 Russian Federation).

**Anfimov D.R.** — Post-Graduate Student, Assistant Lecturer, Department of Physics, Bauman Moscow State Technical University (2-ya Baumanskaya ul. 5, str. 1, Moscow, 105005 Russian Federation).

**Fufurin I.L.** — Cand. Sc. (Phys.-Math.), Assoc. Professor, Department of Physics, Bauman Moscow State Technical University (2-ya Baumanskaya ul. 5, str. 1, Moscow, 105005 Russian Federation).

**Please cite this article in English as:**

Nebritova O.A., Demkin P.P., Morozov A.N., et al. Acetone, ethanol and isopropanol as a set of biomarkers in the exhaled breath of patients with type 1 diabetes. *Herald of the Bauman Moscow State Technical University, Series Natural Sciences*, 2023, no. 6 (111), pp. 39–54 (in Russ.). DOI: <https://doi.org/10.18698/1812-3368-2023-6-39-54>