

УДК 543.4

ОПТИЧЕСКИЕ МУЛЬТИСЕНСОРНЫЕ СИСТЕМЫ В АНАЛИТИЧЕСКОЙ СПЕКТРОСКОПИИ

© 2022 г. А. Ю. Богомолов*

*^aСамарский государственный технический университет, химико-технологический факультет,
кафедра “Аналитическая и физическая химия”
ул. Молодогвардейская, 244, Самара, 443100 Россия*

**e-mail: a.bogomolov@mail.ru*

Поступила в редакцию 12.06.2021 г.

После доработки 01.09.2021 г.

Принята к публикации 07.09.2021 г.

Представлен обзор работ в области создания оптических мультисенсорных систем – нового класса специализированных спектроскопических анализаторов. Даны примеры разработки и использования таких систем для анализа пищевых продуктов, мониторинга процессов фармацевтического производства, в биотехнологии, медицинской диагностике и экологии.

Ключевые слова: оптическая спектроскопия, мультисенсорные системы, хеометрика, анализ пищевых продуктов, анализ лекарственных препаратов, биотехнология, медицинская диагностика, экология.

DOI: 10.31857/S0044450222030033

Востребованность химического анализа в современном мире постоянно растет. В первую очередь это связано с растущими стандартами качества продукции, эффективности производств [1] и безопасности окружающей среды. Аналитический контроль все глубже проникает в производственную деятельность [2] и повседневную жизнь человека [3]. Одним из результатов этого процесса является развитие инструментальной аналитики. Современные аналитические задачи требуют создания новых устройств и новой методологии. Все чаще требуется проводить анализ на производственной линии или в полевых условиях, без постоянного отбора проб [4], а его результат должен выдаваться практически мгновенно – до десятков измерений в секунду. Традиционный лабораторный анализ не отвечает этим требованиям, необходимы новые подходы, такие как специализация, промежуточный анализ и скрининг [5].

Оптическую спектроскопию считают одним из главных инструментальных методов в анализе многокомпонентных образцов [6], который совмещает информативность, неdestructивность и высокую адаптируемость. Бурное развитие оптического анализа во многом опирается на достижения оптики и фотоники – новые детекторы, источники света, светопроводящие материалы, а также на совершенствование электроники и ме-

тодов анализа многомерных данных (хеометрики) [7].

В последние два десятилетия оптическая спектроскопия стала активно развиваться в сторону специализированных анализаторов, изначально разрабатываемых под конкретную практическую задачу. Эти устройства, занимающие промежуточное положение между фотометрическими сенсорами и лабораторными спектрометрами, получили название оптических мультисенсорных системы (ОМС) [8], работающих в различных диапазонах длин волн и предназначенных для решения многих задач определения как индивидуальных веществ, так и обобщенных химических показателей. При этом обычно используют небольшое число сенсорных каналов, в общем случае широких, например, регистрирующих суммарное поглощение на выбранных спектральных интервалах, а ожидаемый недостаток селективности компенсируется применением хеометрики. Методы математического моделирования применяют не только для анализа данных и построения прогностических моделей, но и на этапе создания мультисенсорной системы, в частности, для планирования эксперимента и оптимизации каналов системы в ходе разработки [3, 8].

Настоящий обзор рассматривает современное состояние оптической спектроскопии, а также тенденции ее развития в сторону создания ОМС. Введено определение оптической мультисенсор-

ной системы и показаны ее основные отличия от традиционной лабораторной спектроскопии. Приведены примеры действующих ОМС и исследований в этой области, иллюстрирующие их огромный потенциал в решении разнообразных аналитических задач.

СОВРЕМЕННЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ РАЗВИТИЯ ОПТИЧЕСКОЙ СПЕКТРОСКОПИИ

Лабораторная спектроскопия. Оптическая спектроскопия была исторически ориентирована на лабораторные измерения предварительно отобранных проб разнообразного состава и развивалась как универсальное аналитическое решение, поэтому она оказалась не вполне приспособленной к современным аналитическим задачам, таким как экспресс-анализ, мониторинг процессов и полевые исследования. Ограниченная пропускная способность лабораторной спектроскопии не отвечает непрерывно растущему числу требующих анализа образцов и объектов [5].

Развитие аналитической спектроскопии традиционно шло по пути технического совершенствования приборов. Универсальность и эффективность оптического анализатора для количественного и качественного анализа до сих пор ассоциируется с расширением спектрального и динамического диапазонов, повышением разрешающей способности, с автоматизацией измерения. Эти и другие качества обуславливают постоянное техническое усложнение спектрометра, а значит рост его габаритов и стоимости. Конструкционная сложность серийно производимых спектрометров связана также с их стандартизацией – обеспечением идентичности данных для одних и тех же образцов. Неудивительно, что спектроскопия прочно ассоциируется с наукоемким лабораторным анализом, стационарным оборудованием и высококвалифицированным персоналом. Централизованный пробоотборный подход уже не справляется с растущими объемами образцов и контролируемых параметров в различных областях деятельности, таких как контроль качества производимой продукции, экологический мониторинг и медицина, а также с появлением новых областей и форм анализа – полевого и экспресс-анализа. В качестве ответа на эти вызовы было предложено использовать принципиально новый – мультисенсорный – подход к оптическому спектральному анализу [8], активно развивающийся в последнее десятилетие, в том числе усилиями российских ученых.

Децентрализация и персонализация анализа. Монополия централизованного лабораторного анализа серьезно пошатнулась из-за развития методов аналитического контроля технологических процессов (АКТП; *англ.* process analytical technol-

ogy, PAT) и его закрепления в нормативных документах американского Агентства по пищевым и лекарственным продуктам (*англ.* Food and Drug Administration, FDA) в 2004 г. [1, 2]. Оптическая спектроскопия по сути является флагманским методом АКТП, в котором главное место принадлежит процесс-анализатору, способному проводить непрерывные онлайн-измерения. При этом результат анализа вместо химика-аналитика получает оператор процесса, причем на месте, без отправки образцов в лабораторию [9].

Возникшая на производстве тенденция к децентрализации анализа проникает в другие сферы деятельности. Оптическая спектроскопия по-прежнему сохраняет свою важную роль в анализе пищевых продуктов, лекарств и медицинских образцов. Однако наряду с традиционными приложениями появляются новые, социальная и экономическая необходимость которых может быть существенно ниже. Иными словами, химический анализ начинает применяться там, где раньше обходились без него. Эта тенденция находится пока в самом начале своего развития. Существует множество возможных задач и приложений, которые еще не охвачены при господствующей сегодня методологии химического анализа [5].

Сегодня все чаще возникает потребность в анализе различных обобщенных показателей химического состава, таких как питательная ценность [10] и минерализация [11] сельскохозяйственной продукции, аутентичность и наличие подделок в пищевом [12, 13] и фармацевтическом производстве [14] и многих других [15]. Оптический анализ начинает применяться в новых областях, таких как диагностика биоткани [16], сортировка материалов [17], удаленный анализ при помощи спектральных изображений [18] и т.д.

Расширение круга анализируемых объектов происходит за счет удешевления анализа, миниатюризации и автономизации приборов. Примеры таких устройств уже имеются в сфере персональной диагностики, например оптические пульсоксиметры [19]. Ведется работа по созданию и усовершенствованию индивидуальных неинвазивных глюкометров [20]. В целом можно констатировать постепенный переход химического анализа из экспертной области к широкому, а в перспективе и к массовому использованию.

Персонализация анализа облегчается широкой доступностью мобильных телефонов и других устройств, оснащенных мощным процессором и даже оптическим детектором – встроенной камерой. Созданный в Санкт-Петербургском государственном университете (СПбГУ) прототип миниатюрного анализатора креатинина в моче [21] – убедительная иллюстрация реализации оптического анализатора на основе смартфона. Суще-

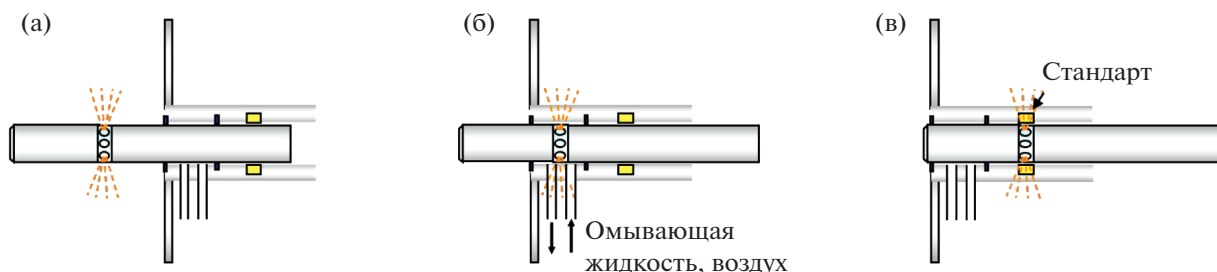


Рис. 1. Принцип работы зонда LHP: измерение (а), очистка и последующая сушка (б) и калибровка (в).

ствуют и другие примеры подобных устройств, обзор которых сделан в работе [22].

Промышленное производство персональных анализаторов связано с неизбежным компромиссом между ценой и качеством. В этой связи все большее значение приобретает развитие научных подходов к разработке мультисенсорных систем и анализу полученных с их помощью данных.

Материалы, технические решения и методы исследования. Современное состояние оптической спектроскопии непосредственно связано с созданием новых оптоволоконных материалов, зондов, источников света и детекторов, а также с развитием методов получения и обработки данных. Ниже приведено несколько примеров.

Погружной зонд Lighthouse Probe™ (LHP) разработан для непрерывного спектрального анализа процессов в ультрафиолетовой (УФ), видимой (Вид) и ближней ИК (БИК)-областях [23]. Он изготовлен из сертифицированных в фармацевтическом и пищевом производстве материалов и позволяет получать онлайн-спектры диффузного отражения порошкообразных и сыпучих материалов, таких как гранулы и таблетки¹, включая процессы их изготовления и переработки. Высокая информативность спектров обеспечивается полным (на 360°) обзором среды через семь оптических окон, расположенных по окружности зонда. Каждое из окон одновременно служит для облучения среды и для приема диффузно отраженного света, передаваемого на удаленный детектор с помощью оптоволоконного кабеля. Система автоматической очистки LHP периодически удаляет налипший материал процесса (рис. 1).

Рабочая спектральная область световодов расширяется, благодаря новым светопроводящим материалам. Современные оптоволокна покрывают практически весь оптический диапазон, в том числе традиционно “непрозрачные” ИК-области. Изобретенные в России халькогенидные ИК (ХИК)-волокна на основе сульфида мышьяка

(As₂S₃) имеют достаточно высокое пропускание в интервале 1.5–6 мкм [24], а бескислородные поликристаллические ИК (ПИК)-волокна из твердых растворов галогенидов серебра AgCl_{1-x}Br_x (0 < x < 1) [25] обладают необходимой прозрачностью в области “отпечатков пальцев” (3–18 мкм), несущей химическую информацию от многих функциональных групп.

Благодаря новым оптоволоконным материалам в АКТП все больше применяются ИК-зонды, использующие эффект нарушенного полного внутреннего отражения (НПВО; *англ.* attenuated total reflection, ATR) для анализа различных сред. Оптический путь НПВО-измерения составляет 0.5–2 мкм и определяется глубиной проникновения переменного поля затухающих колебаний (*англ.* evanescent field) используемого кристалла НПВО-элемента, помноженной на определяемое его геометрией число внутренних отражений. Относительно малая длина оптического пути часто выгодна, учитывая более высокие (чем, например, в БИК) коэффициенты экстинкции веществ в ИК-области. Наиболее используемые НПВО-элементы производятся из кристаллов ZrO₂, ZnSe, Ge, Si и алмаза. Их форма – конус, призма, полусфера, многогранник и т.д. – подбирается в зависимости от природы образца [26] и используемой области спектра. В последние 20 лет был разработан ряд НПВО-зондов для ИК-анализа на основе ХИК- и ПИК-волокон. Эти зонды в комплектации с ИК-спектрометрами были успешно опробованы при решении многих аналитических задач, включая мониторинг процессов и анализ биотканей [27–32].

Настоящий прорыв в области источников света связан с существенным удешевлением и увеличением возможностей светодиодов, которые теперь охватывают практически всю оптическую спектральную область от УФ до ИК и имеют интенсивности до десятков Ватт (в импульсном режиме). Благодаря этому, они все чаще применяются в оптическом анализе [33]. Будучи близкими по спектральным свойствам к монохроматическим источникам излучения, мощные светодиоды могут заменять лазеры для возбуждения флуо-

¹ Пеллеты (*англ.* pellets) – фармацевтическая форма, сферические гранулы диаметром около 1 мм; обычно используются для заполнения лекарственных капсул.

ресценции [34, С. 342] и даже эффекта комбинационного рассеяния (КР) [35]. Время службы светодиодов может исчисляться тысячами часов, причем с сохранением стабильного спектра и интенсивности излучения. Это делает их гораздо более практичными, чем традиционно используемые в спектроскопии лампы. Новаторской областью спектроскопического анализа является применение в качестве источника набора светодиодов на разных рабочих длинах волн вместо традиционного белого света, что освобождает спектрометр от наиболее дорогостоящих комплектующих. Однако при использовании такого подхода возникает ряд проблем, в частности, достаточно широкие спектры излучения светодиодов, их вариабельность и нестабильность и т.д. Первые примеры исследовательских устройств, использующих светодиоды для спектрального анализа [36–38], показали их преимущества в качестве источников света для спектроскопии по сравнению с привычными лампами. Светодиоды обладают высоким коэффициентом полезного действия и способны давать гораздо более высокую яркость. Однако разработка и широкое применение светодиодных анализаторов пока ограничены из-за неполноты научных исследований и недостатка практического опыта.

Следует отметить успехи в разработке малобюджетных пирозлектрических детекторов и миниатюрных спектрометров высокого разрешения на их основе [39–41]. Пирозлектрические детекторы основаны на светочувствительных элементах, покрытых пленкой пирозлектрического материала — цирконата-титаната свинца, генерирующих сигнал напряжения при изменении температуры. Пирозлектрические детекторы предназначены для анализа на достаточно узких спектральных участках в БИК- и ИК-областях. Типичным примером микроспектрометра является настраиваемый интерферометрический сенсор (НИС) Фабри-Перо (*франц.* Fabry-Pérot), регулируемый на относительно узкие спектральные интервалы с использованием технологии микроэлектромеханических систем (МЭМС; *англ.* microelectromechanical systems, MEMS) [42]. Примером является НИС фирмы “InfraTec GmbH” (Дрезден, ФРГ) [43], который состоит из движущегося и неподвижного зеркал, нанесенных на пленку толщиной 300 мкм. На задние стороны обоих зеркал нанесены противоотражательные слои, оптимизированные для определенного спектрального интервала, например 8–10 мкм. Спектральное пропускание такого оптического фильтра характеризуется узкополосной резонансной кривой. Максимальное пропускание на резонансной длине волны может быть настроено электростатически путем изменения расстояния между зеркалами. Качество зеркал, их отражающая способность и потери из-за поглощения определяют разрешающую способность НИС. Так, при

50%-ном пропускании фильтра она составляет порядка 200 нм.

Развивается производство мини- и микроспектрометров для УФ-Вид и БИК-спектральных диапазонов, снижается их стоимость. Это позволяет разрабатывать ОМС на их основе. Микроспектрометры Qmini (Германия) [44], продукция Spectral Engines (Финляндия) [45], а также MicroNIR PAT-U фирмы “VIAMI Solutions” (Италия) [46] являются типичными примерами. Благодаря достижениям технологий микромашиностроения возникают новые области применения спектроскопии среднего и ближнего ИК в промышленных и полевых приложениях.

Подходы к спектральному анализу также претерпевают изменения. Заметной тенденцией становится сочетание двух и более различных методов спектроскопии в одном анализаторе. Комбинации методов используют для того, чтобы охватить различные аспекты процесса в АКТП [47–49] или улучшить классификацию биологических тканей, в том числе в онкологической диагностике [50–52]. Такое сочетание называют *комплементарным*. Если соединение в одной модели разнородных спектральных данных приводит к улучшению аналитических возможностей, например точности определения компонента, говорят о *синергетическом эффекте* (когда комбинация работает лучше, чем каждый метод в отдельности). Пока не предложено общепринятого теоретического обоснования синергии при мультиспектральном анализе, которое позволило бы получать предсказуемый результат.

В хемометрике разработан ряд эффективных алгоритмов для анализа объединенных данных, которые могут включать блоки разных методов или стадий технологического процесса [53–55]. Частным случаем комбинированных (или дополненных) данных являются *трехмодальные* (*англ.* three-way) и данные более высокой модальности. Они получают, например, при использовании двумерной флуоресцентной спектроскопии [56], пространственно-разрешенных измерений (как в спектральных изображениях [57]) и комбинированных методов [58]. К последним относятся высокоэффективная жидкостная хроматография с УФ-детектированием и термогравиметрический анализ с ИК-анализатором продуктов. Для анализа трехмодальных данных требуются специальные алгоритмы, такие как метод *развертывания*, преобразующий трехмерный массив данных в двумерный путем состыковки составляющих его матриц в одну [59]. Трехмодальные данные успешно используют для разработки ОМС [3].

Анализ данных. В реальных спектральных данных содержится масса полезной химической информации. Ее извлечение математическими методами осложнено наложением аналитических

Таблица 1. Основные методы предварительной обработки оптических спектров

Предобработка	Устраняемые эффекты	Алгоритмы
Взвешивание	Разница шкал/значимости переменных	Автошкалирование [64, С. 76]
Нормировка	Переменный объем образца	СНВ ^а [65, С. 124]
Коррекция рассеяния	“Эффект рассеяния”	МКР ^б [66]
Коррекция базовой линии	Фоновое поглощение в спектрах	КЛК ^в [67]
Сглаживание	Шум	СГ ^г [68], МСС ^д [69]
Первая/вторая производные	Неразрешенность полос, базовая линия	СГ [68]
Отбор переменных и объектов	Неинформативные переменные или объ- екты, выбросы	ГА ^е [70], ИПЛС* [71], КАПВ ^з [72]

^аСНВ – стандартизация нормировкой вариации (*англ.* standard normal variate, SNV); ^бМКР – коррекция множественного рассеяния или множественная коррекция рассеяния (*англ.* multiplicative scatter correction, MSC); ^вКЛК – кусочно-линейная коррекция базовой линии; ^гСГ – метод сглаживания и дифференцирования по Савицкому-Голею; ^дМСС – метод скользящего среднего; ^еГА – генетический алгоритм (*англ.* genetic algorithm, GA); *ИПЛС – интервальный ПЛС (*англ.* interval PLS, iPLS); ^зКАПВ – метод конкурентной адаптивной перевзвешенной выборки (*англ.* competitive adaptive reweighted sampling, CARS).

сигналов, рассеянием, шумом, приборными артефактами и другими факторами. Поэтому анализ сложных образцов не обходится без применения хемометрики, которая стала практически обязательной составляющей современных аналитических методов на основе оптической спектроскопии [7].

Эволюция приборной базы и методов анализа данных оптической спектроскопии тесно взаимосвязаны. Обычно изобретение новых аналитических методов и устройств стимулирует развитие соответствующего математического аппарата и программного обеспечения (ПО). Блестящим примером обратного влияния служит прорыв в развитии БИК-спектроскопии, во многом связанный с появлением алгоритма проекции на латентные структуры (ПЛС, *англ.* partial least-squares, PLS) – ныне широко используемого метода регрессионного анализа. Публикация ПЛС-алгоритма в 1982 г. [60] и последующее широкое использование в прикладных исследованиях [61], в особенности для многомерной градуировки на спектральных данных, превратили БИК-спектроскопию в один из наиболее востребованных инструментов количественного анализа, как лабораторного, так и в АКТП. Ранее этот метод мало использовался на практике из-за наложения полос и интенсивного фонового сигнала.

Алгоритмы регрессионного анализа, такие как ПЛС и множественная линейная регрессия (МЛР), необходимы для создания градуировочных моделей в количественном анализе. Важную роль играют также методы разведочного анализа данных, такие как метод главных компонент (МГК; *англ.* principal component analysis, PCA) [62] и сходные проекционные методы, направленные на углубленное изучение внутренней структуры данных в факторном пространстве. В отношении образцов это состоит в выявлении

группировок и выбросов, анализе взаимосвязей (например, кривой развития во времени), анализе статистической влиятельности. Те же свойства могут быть изучены в отношении переменных. В последнем случае наибольший интерес представляет поиск наиболее влиятельных переменных и скрытых спектральных откликов [63]. В конечном счете результатом такого разведочного анализа данных является улучшенное понимание исследуемых объектов и аналитического метода как такового. Для одних и тех же данных можно создать бесконечное число различных факторных пространств, используя известные или изобретая новые проекционные преобразования. Эффективность факторного пространства в конечном счете определяется его практичностью для анализа конкретных данных [4].

Предварительная обработка (предобработка) спектров, т.е. их модификация перед анализом, проводится для улучшения качества и информативности данных. В терминах статистики информация – это дисперсия переменных. Целью предобработки является улучшение точности анализа данных за счет удаления нерелевантной информации – шума, фонового сигнала (базовой линии), неинформативных областей спектра при максимальном сохранении полезной информации. Предобработка может также служить улучшению визуализации полезной информации, например при использовании дифференцирования или функций преобразования данных, таких как линеаризация. Наиболее часто используемые методы предобработки данных представлены в табл. 1.

Рассмотренные методы часто используются в ходе разработки ОМС для предобработки исходных полных спектральных данных. Однако возможности модификации данных самих ОМС сильно ограничены в силу их особенностей. Так, из-за малого числа переменных и неравномерно-

сти шага к ним могут быть применены лишь методы взвешивания, нормировки и коррекции рассеяния (табл. 1), причем методы СНВ и МКР имеют смысл лишь при числе каналов не менее трех. Для двухканальной ОМС доступны лишь арифметические действия со значениями на разных каналах, полученными в одном измерении, или независимое преобразование переменных в каждом из каналов, например взвешивание методом *автошкалирования* — делением каждого значения переменной на ее стандартное отклонение. Отбор наиболее качественных и информативных данных (как объектов, так и переменных) составляет отдельную группу методов предобработки. Отбор переменных особенно важен при разработке мультисенсорных систем, а отбор объектов — для анализа данных действующих ОМС.

Данные ОМС обладают рядом особенностей, отличающих их от традиционных спектров. К ним относятся: малое количество переменных, их неравномерное распределение вдоль спектральной оси, недостаточная стандартизация и потенциально большой объем измерений. Это накладывает определенные ограничения на использование распространенных в спектроскопии алгоритмов анализа данных и создает потребность в разработке новых подходов.

Малое число переменных в матрице данных и ожидаемое благодаря оптимизации отсутствие существенных корреляций между ними роднит данные ОМС с несектральными аналитическими данными, в которых число переменных также может быть существенно сокращено без значимых потерь для результата анализа [73, 74]. Уменьшение числа переменных в данных не влияет на применимость ПЛС-регрессии и большинства других алгоритмов многомерной градуировки, но создает предпосылки для использования классического метода множественной линейной регрессии, широко применявшегося до появления проекционных методов [64, С. 125]. Множественная линейная регрессия не использует факторную проекцию, решая регрессионное уравнение напрямую из матрицы данных и вектора концентраций. По имеющимся данным, МЛР на предварительно отобранных спектральных переменных дает отличные результаты [75, 76], а преимуществами метода являются простота и меньшая расчетная нагрузка, что может иметь важное значение для автономных сенсоров, использующих облегченные варианты компьютеров. Из-за невысокого числа переменных построение градуировочных моделей на данных ОМС и последующий прогноз занимают меньше времени. Это может быть существенным фактором при анализе “больших данных” и онлайн-мониторинге быстрых процессов.

ОПТИЧЕСКИЕ МУЛЬТИСЕНСОРНЫЕ СИСТЕМЫ

Определение оптических мультисенсорных систем и их отличительные особенности. В работах автора [3, 8] систематически введен термин “оптическая мультисенсорная система”. Благодаря своим отличительным особенностям, охарактеризованным ниже, ОМС следует выделить в отдельный класс спектрометрических устройств.

В работе [8] дается следующее определение: “ОМС — это аналитическое устройство, включающее набор из двух и более оптических сенсоров (сенсорных каналов), оптимизированных под определенное приложение.” Термин “сенсор” здесь означает *химический сенсор* в соответствии с номенклатурой ИЮПАК [77]. Информационные каналы ОМС представляют собой интегральные оптические сигналы на выбранных спектральных интервалах.

Термин *мультисенсорная система* впервые появился в электрохимии для описания анализаторов типа “электронный нос” [78] и прочно закрепился в работах группы “электронного языка” СПбГУ под руководством Ю.Г. Власова [5, 79]. “Электронный язык” также основан на оптимизации массива неспецифических сенсоров (в данном случае — потенциометрических), имеющих разную (перекрестную) чувствительность к определяемым компонентам [80]. Очевидно концептуальное сходство “электронного языка” с ОМС, а различия заключаются в физическом принципе действия используемых сенсоров, что и обосновывает общность терминологии.

Введение терминологически нового спектрометрического устройства обусловлено концептуальными различиями ОМС и традиционной спектроскопии. Наиболее важные отличительные особенности ОМС перечислены ниже:

Параметр анализатора	Спектрометр	ОМС
Тип анализатора	Универсальный	Специализированный
Селективность	Высокая	Низкая
Использование хемометрики	Желательно	Обязательно

В противовес универсальным спектрометрам ОМС является специализированным анализатором, оптимизированным для решения определенной аналитической задачи. Эта особенность существенно меняет область практического применения, открывая возможности полевого, экспресс- и онлайн-измерения. Оптимизация ОМС состоит в использовании минимально необходимого числа оптических каналов на выбранных с учетом приложения диапазонах длин волн.

В отличие от спектрометров, призванных обеспечить высокую разрешающую способность [34, С. 91], оптические каналы ОМС в общем случае широки. Они могут отстоять далеко друг друга или, напротив, сильно перекрываться, так что сам термин “разрешающая способность” для них не всегда применим. То есть проявление селективности от составляющих ОМС сенсоров в общем случае не ожидается, и такая цель не ставится при создании анализатора, хотя высокая избирательность каналов к отдельным компонентам образца возможна. Использование только самых информативных участков спектра позволяет избегать информационно “пустых” участков и нерелевантных откликов. Положительный эффект интегрирования на широких спектральных интервалах проявляется в снижении уровня шума, что также благоприятно сказывается на точности анализа.

Низкая селективность каналов ОМС подразумевает применение методов многомерного анализа данных, например ПЛС-градуировки. Как показано в работах [81, 82], грамотное использование хемометрики как на стадии оптимизации каналов, так и при построении прогностической модели может полностью скомпенсировать потерю точности анализа при переходе от лабораторного спектрометра к мультисенсорным системам. И напротив, так называемый экспертный подход аналитика на основании его опыта и знаний к заданию количества, рабочих длин волн и спектральных интервалов каналов ОМС часто оказывается далеко не оптимальным из-за высокого числа влияющих на результат параметров [83].

Существует и менее строгие характеристики ОМС, отличающие их от традиционных спектрометров. Так, скорость измерения у процесс-спектрометров и ОМС как правило высока и составляет несколько милли- или даже микросекунд, как в поштучной сортировке зерен злаковых культур “на лету” [84]. Измерения ОМС-анализаторов, даже однотипных, могут различаться. Недостаток стандартизации решается использованием методов *переноса модели* [85–87], вносящих поправки либо в сами данные, измеренные на стандартном наборе образцов, либо в прогностическую модель, что тоже является одной из задач хемометрики. Конструкционное упрощение ОМС дает многократное снижение габаритов и стоимости анализатора в десятки и сотни раз и создает предпосылки для создания портативных и автономных устройств. Доступность и миниатюрность ОМС-анализаторов позволяют создавать распределенные сенсорные сети, обеспечивающие более полный контроль территорий (как в экологии) и сложных объектов. При массовом использовании ОМС целесообразным становится использование универсальных (называемых также *глобальными*) градуировочных моделей

[88–90], хранящихся “в облаке”, как альтернатива множеству собственных *локальных*. Хемометрические модели традиционного спектрометра обычно предоставляются программным обеспечением, расположенным на соединенном с прибором компьютере. Оптические мультисенсорные системы, напротив, ориентируются на использование встроенной микрокомпьютерной техники, которая рассчитывает и выдает результаты измерения. Немаловажной характеристикой ОМС является высокая аппаратная адаптивность под новое приложение через техническую перенастройку оптических каналов системы. Возможность модульного построения ОМС позволяет парадоксально сочетать узкую специализацию системы с универсальностью.

Уникальным природным примером ОМС является глаз. Воспринимаемое им множество цветовых оттенков порождается сигналами лишь трех низкоселективных перекрестно-чувствительных оптических сенсоров [91]. Оптимизация спектров чувствительности отдельных сенсоров глаза под среду обитания происходила в результате эволюции, поэтому восприятие цвета человека и у различных видов животных не одинаково [92].

С точки зрения предложенной терминологии ОМС является “электронным глазом”.

Оптические мультисенсорные системы и одноканальные сенсоры. Одноканальные (или простые) фотометрические сенсоры широко используются на практике. К примеру, окрашенный компонент истинного раствора можно определить по поглощению в видимой спектральной области, а взвешенный компонент коллоидной системы – по светорассеянию, как в нефелометрии и турбидиметрии [34, С. 186]. В приведенных примерах обычно используется одна длина волны, обладающая избирательностью к определяемому веществу. Для повышения селективности можно использовать физическое разделение или химическую модификацию образца, например перевод аналита в окрашенный комплекс. Такие лабораторные методы пробоподготовки облегчают фотометрический анализ и часто используются на практике. Однако они могут быть трудоемки и не всегда точны, особенно в анализе сложных смесей.

Оптическая информация, получаемая единственным сенсорным каналом, может быть недостаточной для анализа сложных образцов. Этот главный недостаток фотометрии устраняется добавлением дополнительных информационных каналов, т.е. переходом от фотометрии к спектрофотометрии. Схематическая модель на рис. 2 иллюстрирует преимущество двухканального измерения для дискриминации двух классов объектов. Линейная дискриминационная модель различает две группы объектов на плоскости, хотя на каж-

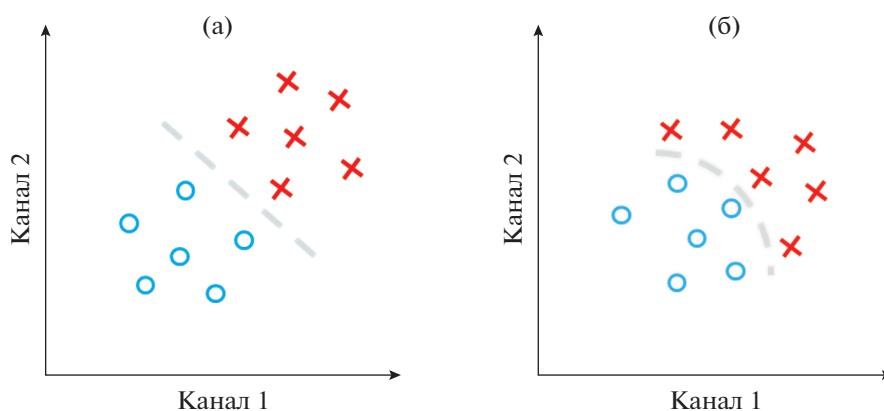


Рис. 2. Схематическая иллюстрация дискриминантного анализа данных двухканальной мультисенсорной системы: линейное (а) и нелинейное (б) разделение классов на плоскости, составленной измерениями двух информационных каналов.

дом из отдельных каналов полного разделения нет (рис. 2а). В более сложном случае на рис. 2б можно использовать нелинейную дискриминацию.

Хорошим практическим примером, иллюстрирующим преимущества многоканального измерения, является разработанный оптический сенсор на содержание воды в порошкообразных материалах [93]. Его работа основана на интенсивном поглощении воды в области 1940 нм. В качестве источника использован светодиод, испускающий излучение на этой длине волны, а диффузно отраженный порошок свет улавливается зондом и передается по оптоволоконному кабелю на фотометрический детектор. Градуировочная модель для определения воды по показаниям сенсора будет иметь довольно низкую точность из-за случайных колебаний интенсивности регистрируемого сигнала, связанных с морфологической неоднородностью поверхности порошка (эффект рассеяния) [94]. Так как интенсивность рассеяния относительно большими частицами в БИК-области практически не зависит от длины волны, ее перепады можно скомпенсировать использованием второго светодиодного канала на 1300 нм. Детектируя сигналы попеременно работающих источников и вычитая второй сигнал из первого, можно нивелировать эффект рассеяния, используя второй канал как внутреннее эталонное измерение (безэталонный метод). Для дальнейшего объяснения принципов разработки ОМС представим, что на полосу воды наложено поглощение другого компонента смеси, имеющего переменную концентрацию. Для компенсации этого фактора в сенсорную систему необходимо ввести еще один светодиод. Если мешающий компонент неизвестен, необходимые оптические параметры третьего канала (длину волны и другие параметры излучения третьего

светодиода) следует определить экспериментально. Это можно сделать без полного разделения смеси, используя полноспектральные данные спланированного соответствующим образом набора образцов. Но даже имея чистые спектры компонентов исследуемой смеси, едва ли возможно подобрать наилучшие для создаваемой мультисенсорной системы светодиоды умозрительно. Определение их числа и оптических характеристик должно быть предметом математической оптимизации, подходы к решению которой рассмотрены в работах автора [3, 8].

Использование трех и более информационных каналов в ОМС открывает возможности для применения многих алгоритмов хемометрики, включая предобработку данных и построение прогностических моделей. Важно, что сложность ОМС определяется именно числом информационных каналов, т.е. независимыми источниками информации в выходных данных, которые в дальнейшем используются для математического анализа. Техническое присутствие множества оптических сенсоров не определяет число каналов ОМС. К примеру, из всех оптических сенсоров системы может использоваться только один, если другие сенсоры отключены или их отклики усредняются. В этом случае анализатор будет все равно одноканальным независимо от его технического воплощения. Даже спектрометр высокого разрешения может использоваться как простой фотометрический сенсор, если он отградуирован на определение концентрации по единичной длине волны или интегралу пика поглощения.

Архитектура и принцип работы оптических мультисенсорных систем. Мультисенсорную систему можно описать в терминах *информационного потока* – как устройство для сбора, передачи и преобразования информации [8]. Представленная на рис. 3 схема подходит любому методу спек-

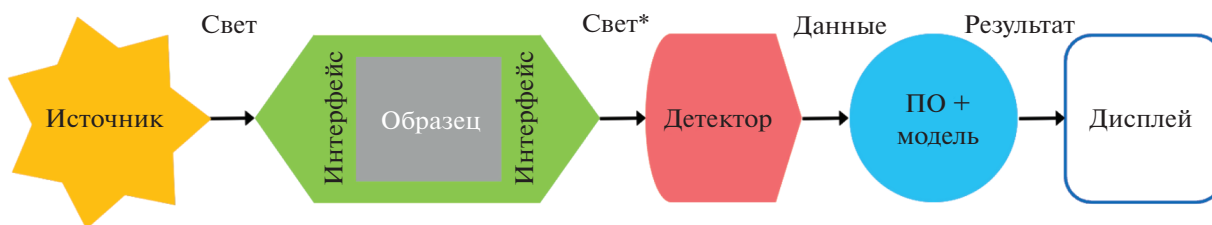


Рис. 3. Схема информационного потока оптических мультисенсорных систем (“*” обозначает преобразование).

троскопии. Она особенно удобна для иллюстрации различных аспектов разработки и использования ОМС.

Исходным носителем информации является электромагнитное излучение оптического спектра, испускаемое одним или несколькими источниками. К источникам могут относиться устройства, преобразующие белый свет в монохроматический, например оптические фильтры или монохроматор, или изначально испускающие свет в узком волновом диапазоне. В ходе анализа источник может работать в непрерывном или импульсном режиме.

Аналитическая информация появляется при взаимодействии света с образцом, в результате которого меняется спектральный состав излучения. Важную роль в обеспечении сбора релевантной информации об образце играет *интерфейс измерения*. Это набор оптико-механических приспособлений, который служит для преобразования светового потока до и после образца, а также для придания необходимой формы самому образцу в момент анализа. Интерфейсы измерения бывают стандартными или специально конструируются под определенную аналитическую задачу. Интерфейс определяет *геометрию измерения* — длину оптического пути, расстояние до объекта, угол измерения и другие параметры, влияющие на распространение света в образце, а также способ доставки измененного светового потока на *детектор*. Часто используемыми интерфейсами измерения являются, зонд, кювета, пропускная ячейка и оптическое окно [95]. К более специфическим относятся гониометр (устройство для измерения угла наблюдения), фотометрический шар Ульбрихта и гораздо более сложные устройства, такие как спектральная камера и конфокальный микроскоп. Анализ может проходить как при контакте образца с элементами измерительного интерфейса, так и на расстоянии.

К стандартным элементам интерфейсов измерения относятся защитные окна, линзы, зеркала, НПВО-кристаллы и оптические фильтры. Фильтр может быть установлен перед образцом или после него (перед детектором) для отсека ненужных спектральных областей или сигналов, таких как пик эмиссии возбуждающего лазера

при КР-спектроскопическом или люминесцентном анализе [34, С. 88].

После детектора носитель информации меняется. Свет преобразуется сначала в аналоговый электрический сигнал, который затем оцифровывается. На рис. 3 аналогово-цифровой преобразователь условно отнесен детектору. Вышедшие из детектора данные информационных каналов ОМС становятся *аналитическим сигналом*.

Завершающим шагом в информационном потоке ОМС является прогноз — применение предварительно созданной математической модели к новому измерению и преобразование аналитического сигнала в результат анализа. Результатом может быть значение концентрации или обобщенного химического показателя, а также отношение к классу, т.е. в конечный результат качественного или количественного анализа. Если цель анализа — определение концентрации компонента образца, нужна градуировочная модель, а ответ “да/нет” является результатом дискриминантного анализа. В любом случае прогностическая модель — обязательный элемент информационного потока. Хемометрические модели являются цифровыми по своей природе. То есть работа ОМС предполагает наличие компьютера.

Компьютер с установленным ПО — важнейший элемент ОМС. Он осуществляет управление системой, отвечает за прогноз и выдачу результата. Эти функции могут быть встроены или перенесены на внешний компьютер, соединенный с мультисенсорной системой по кабелю или беспроводным способом. В автономных ОМС используется встроенный компьютер с собственным дисплеем, который одновременно служит и для управления устройством, и для отображения результата прогноза. В некоторых случаях результат может отображаться при помощи цветowych сигналов на корпусе анализатора. Например, зеленый означает “да”, красный — “нет”, желтый — “спорно”, белый — “ошибка измерения”.

Существуют реализации ОМС, где схема информационного потока (рис. 3) упрощена. Например, правая часть схемы после образца может замениться человеческим восприятием — глазом (аналог детектора) и мозгом (“компьютер”). Так,

Таблица 2. Элементы конструкции оптических мультисенсорных систем

Блок	Конструкционный элемент
Источник	Светодиод [36–38, 93, 96–98], лазерный диод [99], лазер, фильтр [100, 101], дифракционная решетка [81], монохроматор [99], призма, лампа [95, С. 74]: накаливания [81], галогенная [102, 103], дейтериевая, ртутная
Интерфейс	Кювета [103], зонд на пропускание [81], зонд диффузного отражения (ДО) [69], зонд нарушенного полного внутреннего отражения (НПВО) [50, 81, 104], сменный НПВО-элемент [81], пропускная ячейка [102], световод [81, 96, 97, 103, 105, 106], оптическое окно [107], линза, фильтр [99, 50], диафрагма [103], шар Ульбрихта [69], гониометр, монохроматор [99]
Детектор/Спектрометр	Фотодиод [93, 96], ДМД [69, 103], ПЗС [105], ММС [102], пироэлектрический [81], микроспектрометр [107], НИС [81]
ПО для прогноза	Стандартное, собственной разработки [96, 107], ИПП
Компьютер и дисплей	Персональный компьютер, микрокомпьютер [93], микроконтроллер [96]

Обозначения: ПЗС – прибор с зарядовой связью (*англ.* charge-coupled device, CCD); ДМД – диодно-матричный детектор (*англ.* diode-array detector, DAD); ММС – монокристаллический миниатюрный спектрометр (*нем.* monolithisches Miniaturspektrometer, MMS); ИПП – интерфейс прикладного программирования (*англ.* application program interface, API). *Примечание:* ссылки дают примеры использования различных конструкционных элементов в действующих ОМС или в процессе их разработки.

флуоресцентное свечение возбужденного образца в видимой области указывает на наличие определенного химического вещества, а интенсивность этого излучения – на его концентрацию. В другом варианте источник на схеме (рис. 3) может отсутствовать, и его роль может играть естественная, например солнечная, радиация. Более того, источник света может сам являться образцом, например, в спектральном анализе излучающих объектов – ламп, жидкокристаллических дисплеев и т.д.

Конструкционные элементы оптических мультисенсорных систем. В оптической спектроскопии существует широкий выбор конструкционных элементов, используемых в качестве источников света, интерфейсов измерения и детекторов. Выбор элементов при разработке ОМС зависит от природы образца, используемого спектрального метода, оптимальной геометрии измерения, а также от специфических требований к анализатору, таких как скорость измерения, стоимость, встраиваемость и размер. Современные технические элементы, используемые для конструирования ОМС, а также типы используемого ПО и компьютеров приведены в табл. 2.

При всем их разнообразии различные источники излучения и системы детектирования образуют устойчивые пары, технические характеристики которых, как правило, и определяют разбиение анализаторов на спектральные области и методы, такие как УФ, Вид, БИК и ИК. Интерфейсы измерения более универсальны и часто применимы с различными спектрометрами и видами молекулярной спектроскопии. Так, кварцевая кювета может быть использована для регистрации любых оптических спектров, кроме ИК.

Для хранения модели и прогноза в автономных ОМС обычно используются современные компактные микрокомпьютеры. Для управления устройством все чаще используются микроконтроллеры, оснащенные необходимым ПО. Программное обеспечение для прогноза может быть установлено как на встроенном, так и на внешнем компьютере и быть стандартным (доступным коммерческим продуктом) или собственной разработкой. Последнее может быть необходимо, например, при создании высокооптимизированного сенсора. Альтернативным подходом к прогнозу является использование ИПП, которое может упростить устройство за счет перенесения всех расчетов на удаленный сервер (“в облако”), но соединение с моделью потребует доступа к сети Интернет.

Список конструкционных элементов в табл. 2, разумеется, не исчерпывающий. Он включает лишь основные элементы, использовавшиеся в практических приложениях настоящей работы и рассмотренные в литературных источниках.

Классификация оптических мультисенсорных систем. Оптические мультисенсорные системы разнообразны и могут иметь различные конструкционные принципы. Для систематической разработки полезно различать типы устройств. Классификация ОМС может базироваться на различных критериях [3, 8]. Основные физические принципы оптической спектроскопии иллюстрирует рис. 4.

С точки зрения геометрии измерения в ОМС может быть реализовано три основных *режима измерения* в зависимости от угла детектирования по отношению к облучению: на пропускание (180°), на отражение (0°) и на рассеяние (под уг-

ОПТИЧЕСКАЯ СПЕКТРОСКОПИЯ

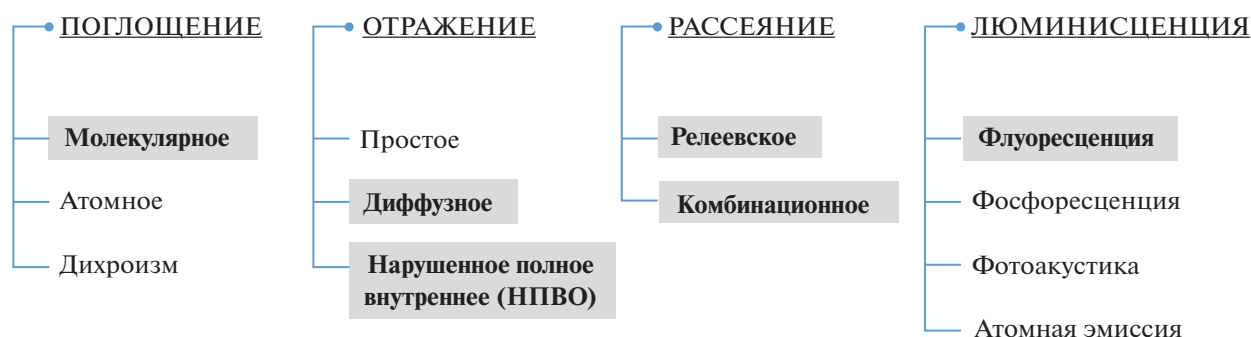


Рис. 4. Физические эффекты, используемые в оптической спектроскопии и в оптических мультисенсорных системах (последние выделены серым фоном).

лом 90° , как например, в нефелометрии, или под иным углом). Отдельную категорию “на отражение” представляет метод нарушенного полного внутреннего отражения (НПВО), где угол внутреннего отражения определяется свойствами кристалла. Приведенная терминология условна. В каждом из рассмотренных выше режимов измерения детектируемый после взаимодействия с образцом световой поток может содержать комбинацию эффектов поглощения, рассеяния, люминесценции и КР.

С точки зрения конструкции ОМС можно разделить на три типа в зависимости от того, какой из узлов информационного потока на рис. 3 отвечает за специализацию спектрального анализатора в соответствии с приложением: источник, детектор или ПО (табл. 3).

Светодиодные ОМС (тип 1) – одно из привлекательных направлений разработки. Они совмещают в себе простоту конструкции с широтой возможностей [33]. Сходные конструкции ОМС с автоматически сменяемыми фильтрами и широкополосным источником света реализованы, например, в анализаторах фирмы NDC (Дейтон, США) [100] и в анализаторе BioView, оснащенный зондом для анализа процессов методом двумерной флуоресцентной спектроскопии [101, С. 29]. Вместо светодиодов могут использоваться мощные лазерные диоды, например, во флуоресцентных ОМС [99]. Высокоинформативные и точные флуоресцентные и рамановские ОМС можно реализовать на основе настраиваемых лазеров, особенно если их стоимость – основное препятствие к широкому использованию – будет снижаться.

Оптические мультисенсорные системы второго типа характеризуются использованием специализированных детекторов в определенном узком спектральном диапазоне, который подбирается в зависимости от приложения. К таким детекторам прежде всего относятся миниатюрные пироэлек-

трические детекторы [39, 40] для БИК- и ИК-областей, например НИС типа Fabry-Perót [43]. Однако основой специализированных детекторов может служить и оптимизированный массив фотодиодов типа ДМД или ПЗС с индивидуально разработанным на уровне электроники способом считывания спектральной информации.

Третий тип ОМС чаще всего встречается при использовании в качестве основы готовых мини- и микроспектрометров, разрабатываемых в коммерческих или исследовательских целях. В последние годы наблюдается повышенный интерес к изготовлению “демократичных” спектроскопических анализаторов, в основном для Вид- и БИК-областей. Дебю и др. [21] показали, что спектрометр, изготовленный из подручных материалов – старого CD-диска, зеркальца и пустой упаковки, может быть успешно использован для определения креатинина в моче. В качестве детектора и компьютера при этом используется камера смартфона. Существуют и другие примеры использования готовых бытовых устройств типа фотоаппарата или смартфона как основы импровизированных спектральных анализаторов [22, 106]. Такой подход является проявлением запроса на персонализацию анализа, отмеченную выше. Спецификой спектрометров такого типа (бу-

Таблица 3. Классификация оптических мультисенсорных систем по конструкционному принципу

Тип	Узел специализации	Элементы и методы формирования каналов
1	Источник	Светодиоды, лазерные диоды, лазеры, фильтры
2	Детектор	Пироэлектрический, ПЗС, ДМД
3	ПО	Выбор переменных или интервалов, усреднение

Таблица 4. Примеры разработок оптических мультисенсорных систем

Область	Определяемый параметр	Объект анализа	Вариант анализа	Тип ^a ОМС	Литература
Пищевая промышленность	Жир и общий белок	Натуральное молоко	Онлайн	3	[102]
			Экспресс	2	[103, 108]
			Тот же	1	[106]
			Полевой	1	[97, 105]
		Нормализованное молоко	Тот же	1	[109]
Фармацевтика	Вода в составе порошков и твердых фармацевтических форм	Гранулят, пеллеты	Онлайн	2, 3	[49, 69]
	Общая масса покрытия (толщина)	Пищевая добавка	Тот же	3	[107]
		Пеллеты	»	3	[49]
		»	»	3	[110]
Кинетика растворения	»	»	3	[111]	
Биотехнология	Биомасса	Ферментационная среда	»	3	[81]
			»	1	[99]
			»	1	[99]
			»	2	[81]
Медицина	Онкологические изменения	Биологическая ткань (почка)	Экспресс	1	[37, 96]
		Прямая кишка	Тот же	3	[50]
			»	3	[51]
Экология	Углеводороды нефти	Почва	Полевой	2	[104, 112]

^aВ соответствии с табл. 3.

дем называть их упрощенными спектрометрами), помимо максимального облегчения конструкции за счет отказа от встроенного источника света и других элементов, является недостаток стандартизации, что характерно и для процесс-спектрометров. Это касается не только штучных исследовательских прототипов, но и более качественных (и не столь дешевых) коммерческих марок, таких как продукция фирм RGB Photonics [44] или Spectral Engine [45]. Упрощенные спектрометры являются по сути полуфабрикатами, и их использование в практическом анализе сопряжено с достраиванием недостающих компонентов, таких как ПО для *низкоуровневой* обработки данных (до их записи в память компьютера), восполняющей недостаток стандартизации, в том числе неравномерности и избыточности шага сбора спектральных данных. Именно на этапе низкоуровневой обработки данных происходит выбор переменных и их усредненных интервалов, а значит, может быть реализована специализация ОМС третьего типа (табл. 3), т.е. программная оптимизация под выбранное приложение. Типичным примером является сенсор для онлайн-определения воды в порошкообразной пищевой добавке в ходе ее производства [107].

ПРИМЕРЫ РАЗРАБОТКИ И ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ОПТИЧЕСКИХ МУЛЬТИСЕНСОРНЫХ СИТЕМ

Этот раздел иллюстрирует разработку и применение ОМС примерами из различных практических областей: пищевой и фармацевтической промышленности, биотехнологии, медицинской диагностики и экологии. Представленные в работах [37, 49–51, 69, 81, 96, 99, 102–112] с участием автора системы находятся на разных стадиях разработки (табл. 4), основанной на принципе упрощения полноспектрального метода за счет его специализации и оптимизации под выбранное приложение.

Определение питательных компонентов молока. В работах [97, 102, 103, 105, 106, 108–110] предложен и разработан новый метод оптического анализа для определения содержания жира и общего белка в молоке. Метод основан на рассеянии света, наблюдаемом в спектральной области 400–1100 нм. Экспериментальные результаты в дальнейшем использованы в разработке светодиодной ОМС. Возможность точного определения жира и белка в натуральном негомогенизированном молоке обусловлена способностью спектрального метода (в сочетании с хемометрикой) различать низкоселективные спектральные про-

Таблица 5. Статистика многоуровневой валидации градуировочных ПЛС-моделей для различных прототипов оптических мультисенсорных систем в анализе молока на содержание жира и общего белка

Метод	ОК ^а	ЛП ^б	Среднеквадратичное отклонение			
			град ^в	ППП ^г	ППС ^д	ПТН ^е
Жир						
Полноспектральный ^ж	401	5	0.089	0.098	0.102	0.103
СД ОМС пропускание ^з	7	5	0.088	0.095	0.099	0.090
СД ОМС диффузионное отражение (безэталонный) ^и	9	5	0.094	0.102	0.104	0.091
Белок						
Полноспектральный	401	4	0.040	0.042	0.043	0.040
СД ОМС пропускание	7	4	0.051	0.054	0.059	0.054
СД ОМС диффузионное отражение (безэталонный)	7	5	0.065	0.071	0.073	0.072

^аЧисло оптических каналов; ^бчисло ЛП в ПЛС-модели; ^встатистика градуировки (проверка на обучающем наборе); ^гполная перекрестная проверка; ^дперекрестная проверка сегментами; ^епроверка на тестовом наборе; ^жизмерение диодно-матричным спектрометром на пропускание в кювете с длиной оптического пути 4 мм; ^зрасчет светодиодной (СД) ОМС на пропускание; ^ирасчет светодиодных ОМС для пространственно-разрешенного измерения в режиме диффузного отражения.

фили рассеяния коллоидными частицами разных видов и размеров: мицеллами белка (преимущественно 80–200 нм) и глобулами жира (1–15 мкм). Для экспериментального обоснования подхода была проведена серия исследований с искусственными образцами молока, приготовленными в соответствии с принципами планирования многокомпонентной градуировки [113, 114]. Природную вариабельность размеров жировых глобул учитывали путем пошаговой ультразвуковой гомогенизации образцов. Каждый образец анализировали сначала в исходном состоянии, а затем после каждого из двух шагов гомогенизации – по 10 и 20 с. Хемометрический анализ полносспектральных данных лабораторного ДМД-спектрометра доказал принципиальную возможность определения жира и общего белка в натуральном молоке при высокой вариабельности размеров взвешенных частиц (табл. 5).

Возможность использования светодиодов для определения молочного жира и белка предложенным методом показана в серии предварительных экспериментов с использованием анализа цифровых изображений диффузных пятен, наблюдаемых при просвечивании слоя молока на трех различных длинах волн [106]. С помощью разработанного [115] алгоритма оптимизации оптических каналов теоретически рассчитана конфигурация оптимальной ОМС на светодиодах. Набор светодиодов оптимизирован для одновременного (в ходе одного измерения) определения жира и белка в образце. Расчетная ОМС с семью светодиодами на выбранных длинах волн, как показано в табл. 5 (СД ОМС пропускание), не уступает

полносспектральному методу в точности определения компонентов молока.

В отдельном эксперименте показана возможность анализа молока в режиме диффузного отражения и дополнения спектрального разрешения пространственным для увеличения точности [105]. Регистрацию спектров на различном расстоянии от источника облучающего образец света осуществляли при помощи зонда, имеющего плоскую рабочую поверхность с выведенной на нее линейкой из восьми световодных каналов. Один из них был соединен с источником белого света, а остальные – со спектральным детектором. Для анализа данных использовали безэталонный метод, согласно которому в качестве внутреннего спектра сравнения выступал один из каналов зонда. Расчет светодиодной ОМС с пространственным разрешением проводили на дополненных данных, где измеренные спектры всех каналов объединены. При этом каждый пространственный канал может теоретически иметь собственный оптимальный набор светодиодов. Использование световодов в режиме диффузного отражения осложнено более слабыми, чем в анализе на пропускание, интенсивностями детектируемых сигналов. Тем не менее, благодаря использованию пространственного разрешения, а также безэталонному измерению, метод показал практически такую же точность (табл. 5), что и полносспектральный. Оптические мультисенсорные системы на основе регистрации диффузного отражения особенно востребованы в анализе молока. Они просты в обслуживании и хорошо подходят как для полевого, так и для онлайн-анализа.

Глобальные градуировочные модели для практического определения жира и общего белка были построены на тысяче с лишним свежих образцов, собираемых в Самарской области и прилегающих регионах в течение одного года. Среднеквадратичное отклонение определения как для жира, так и для белка составило при этом около 0.1% в концентрационных диапазонах 1.55–4.97% и 2.27–4.25% соответственно. В исследованиях [76, 108] показана возможность переноса моделей методом коррекции наклона и отсечения на другой спектрометр того же типа. Потеря точности перенесенной модели несущественна [108].

Контроль качества фармацевтических продуктов. Онлайн-анализ твердых фармацевтических форм является одной из приоритетных областей разработки ОМС. Он включает важные практические задачи [49, 69, 107, 110, 111]: определение концентрации воды или активного фармацевтического ингредиента (АФИ), мониторинг нанесения слоя защитного полимерного покрытия и связанный с ним прогноз растворимости готового препарата.

В приведенных ниже примерах в качестве основного спектрального метода для онлайн-измерений в среде идущего процесса использовался ДМД-спектрометр в БИК-области (табл. 4), оснащенный погружным ДО-зондом LHP (рис. 1) диффузного отражения [23].

Недостаточная точность определения влажности порошков, гранулятов и пеллет является одной из проблем существующих методов онлайн-мониторинга фармацевтических производств. Анализ в этом случае затруднен высокой турбулентностью процессов грануляции и сушки в *псевдооживленном* (“кипящем”) слое реактора, обеспечивающем циркуляцию взвешенных частиц в подаваемом снизу воздушном потоке. Быстро меняющаяся плотность виртуального образца, находящегося в “поле зрения” зонда, приводит к сильным колебаниям общей спектральной интенсивности. Как показано в работе [69], традиционные способы устранения этого эффекта математической предобработкой спектров (так называемая коррекция рассеяния) одновременно удаляет полезную спектральную информацию — зависимость рассеяния света от влажности материала. Высокая корреляция спектральных интенсивностей с массовой долей воды проявляется даже на тех длинах волн, которые не принадлежат полосам поглощения воды.

Для повышения точности определения воды градуировочные модели строили на представительном наборе данных, который включал 25 загрузок процесса, 16303 онлайн-спектра и 301 референтный образец, изъятый из среды процесса для термогравиметрического анализа. Для сохра-

нения в данных наиболее полной информации (связанной с разным содержанием воды) удаление стохастических перепадов спектральной интенсивности было проведено сглаживанием методом скользящего среднего вдоль временной оси. Такая предобработка позволила существенно улучшить качество данных, избежав информационных потерь при коррекции рассеяния. Это позволило снизить среднеквадратичное отклонение прогноза определения воды (% , г/100 г) в широком диапазоне концентраций с обычных 0.3% до 0.1%.

Еще один процесс фармпроизводства, требующий онлайн-контроля — нанесение защитной полимерной оболочки пеллет, обеспечивающей целевую доставку лекарства — замедленное высвобождение АФИ в пищеварительном тракте. Отдельной задачей в анализе процессов изготовления пеллет и разработке соответствующих ОМС является прогнозирование профиля высвобождения АФИ пеллет из наблюдаемых в ходе процесса БИК-спектров. Кинетика растворения определяет качество производимого препарата. Спланированный в работе [111] эксперимент включал 12 загрузок процесса с двумя видами материала покрытия и различными условиями проведения. Тесты растворимости отобранных из среды процесса образцов на разной стадии готовности показали, что зависимость доли высвобожденного АФИ (φ) от времени t независимо от материала и толщины покрытия хорошо описывается уравнением с двумя константами m и k , сходным с кинетикой автокатализа. Причем параметр m отвечает за скорость высвобождения (наклон), а k — задержку (индукционный период):

$$\varphi(t, m, k) = 100k \frac{\exp[(m+k)t] - 1}{m+k \exp[(m+k)t]}$$

Исследование показало, что параметр m определяется исключительно материалом покрытия и может быть рассчитан из данных соответствующих загрузок процесса с использованием последовательной Байесовой оценки. Согласно этому методу статистического анализа данные отдельных загрузок обрабатываются одни за другими, а оценки, полученные нелинейной аппроксимацией предыдущей загрузки, используются как априорная информация для следующей. Другая константа k тесно связана с толщиной нанесенного покрытия (спектрально наблюдаемой через общую массу нанесенного материала) и, следовательно, может быть определена с помощью градуировки на БИК-спектрах процесса. Прогнозирование кривой растворимости лекарств спектральным методом сделано впервые.

В исследовании [110] показана возможность определения толщины покрытия пеллет через их усредненный размер. Толщину определяли при

Таблица 6. Статистика многоуровневой проверки градуировочных ПЛС-моделей для определения этанола, глюкозы и фруктозы по спектрам тестовых образцов, снятых различными прототипами ИК-оптических мультисенсорных систем

Аналит	Спектральный метод	Зонд	ЛП	Среднеквадратичное отклонение		
				град	ППП	ПТН
EG-набор						
Этанол	FTIR ^a	DATR ^b	2	4.55	5.79	5.10
	GrS ^b	DATR	2	5.18	6.67	5.63
	GrS	LATR ^г	2	7.76	10.58	8.34
	FPI ^д	LATR	2	7.48	9.74	5.75
Глюкоза	FTIR	DATR	2	5.47	6.66	5.53
	GrS	DATR	2	9.77	11.99	10.87
	GrS	LATR	2	9.12	11.95	11.62
	FPI	LATR	2	8.30	9.87	5.96
FG-набор						
Фруктоза	FTIR	DATR	3	0.96	1.14	1.11
	GrS	DATR	3	2.21	3.82	3.71
	GrS	LATR	3	11.07	17.10	16.45
	FPI	LATR	3	2.92	6.64	1.58
Глюкоза	FTIR	DATR	3	2.35	2.92	1.82
	GrS	DATR	3	3.76	6.76	4.03
	GrS	LATR	3	7.78	14.11	9.30
	FPI	LATR	2	8.03	9.65	10.45

^aФурье-ИК-спектрометр Matrix MF (полносpekтральный метод); ^bНПВО-зонд с алмазным рабочим элементом; ^впрототип спектрометра на основе дифракционной решетки; ^гНПВО-зонд с рабочим элементом в виде сменной петли из поликристаллического волокна; ^дНИС Fabry-Pérot; см. также примечания к табл. 5.

помощи анализа цифровых фотографий, отобранных из среды процесса проб с последующей ПЛС-градуировкой на собранных признаках изображения. Метод может стать основой ОМС для экспресс-анализа или доработан до онлайн-метода.

Онлайн-мониторинг биотехнологических процессов. Показаны примеры разработки ОМС разных типов для мониторинга процесса ферментации дрожжей *S. cerevisiae* на основе БИК-, ИК- и флуоресцентной спектроскопии [81, 99].

Мультисенсорный ИК-анализатор для определения этанола, глюкозы и фруктозы [81] создавался для онлайн-измерений в режиме нарушенного полного внутреннего отражения. В разработке использовали НПВО-зонды на основе ПИК-волокна с двумя различными НПВО-элементами: алмазным (DATR) и со сменяемым наконечником с ПИК-петлей на конце (LATR). В тестируемых прототипах ОМС использовали две спектротрические техники: разработанный в исследовании [81] дифракционный спектрометр с пиродетектором PYREOS (GrS) и НИС типа Fabry-Pérot (FPI). НИС был настроен на отно-

сительно узкий спектральный интервал (1150–950 см⁻¹) в ИК-области “отпечатков пальцев”, содержащий сигналы поглощения всех исследуемых компонентов. При этом использовали подход [8], основанный на упрощении эталонного полносpekтрального метода (FTIR-DATR) путем замены Фурье-спектрометра или алмазного зонда на более практичные.

Сравнение трех созданных прототипов ИК-ОМС проводили на двух тестовых наборах образцов, каждый из которых состоял из 25 попарных смесей этанол–глюкоза (EG-набор) и фруктоза–глюкоза (FG-набор). Тестовые наборы были смешаны по схеме диагонального дизайна [113]. Как видно из табл. 6, переход от Фурье-спектрометра к GrS или FPI, как и замена алмазного зонда на недорогой и легко тиражируемый LATR, связаны с неизбежной потерей спектрального разрешения и качества сигнала. При этом многомерные модели сохраняют достаточно приемлемую точность для ряда практических приложений мониторинга процессов в пищевой промышленности. Работоспособность одной из систем (GrS-LATR) была подтверждена испытаниями в ходе процесса фер-

ментации в управляемом лабораторном биореакторе.

Представленные результаты показывают, что использование методов хеометрики для анализа данных и построения градуировок при разработке ОМС в значительной степени компенсирует снижение качества данных — селективности, спектрального разрешения и других характеристик. Убедительно показана принципиальная возможность создания ИК-ОМС для мониторинга типичных для ферментации концентраций этанола, глюкозы и фруктозы в среде биотехнологического процесса. Возможность независимого определения различных углеводов при помощи ОМС дает несомненное преимущество по сравнению с существующими одноканальными, к примеру, рефрактометрическими анализаторами.

На основе флуориметрии были разработаны два прототипа ОМС для онлайн-мониторинга ферментации *S. cerevisiae* [99]. Одной из типичных проблем флуориметрического спектрального анализа ферментационной среды является наложение сигналов биофлуорофоров на интенсивную полосу эмиссии возбуждающего излучения, рассеянного средой. Акцент исследования сделан на преодолении этого эффекта экспериментальными и математическими средствами.

В первом варианте показано, что наблюдаемая в онлайн-спектрах дополнительная полоса излучения (от встроенного оптического сенсора) с максимумом при 870 нм заметно улучшает точность прогноза биомассы по сравнению с использованием областей сигналов только флуоресценции или только БИК-сенсора по отдельности. Зависимость интенсивности рассеяния от концентрации клеток дрожжей позволяет различить растущую флуоресценцию внутриклеточных флуорофоров и убывающую сходных веществ в составе среды ферментации.

Для разработки метода онлайн-мониторинга культивации *S. cerevisiae* посредством двумерной флуориметрии (второй вариант) в ходе процесса было получено 39 спектров возбуждения-эмиссии (СВЭ), включающих спектры флуоресценции на 24 длинах волн возбуждения. Из-за сильного доминирования полосы возбуждающего излучения в спектрах исходные данные процесса плохо пригодны для стандартных хеометрических методов регрессионного анализа. В то же время предобработка данных разрушительна для слабого сигнала флуоресценции. Поэтому для анализа данных был разработан новый алгоритм, позволяющий разрешить как траекторию процесса, так и чистые двумерные СВЭ отдельных флуорофоров.

Испытания различных оптических спектральных методов в четырех процессах ферментации дрожжей *S. cerevisiae* доказали перспективность

создания ОМС на базе ИК-спектроскопии и флуориметрии, в том числе двумерной. Важную роль при этом играет максимальное использование спектральной информации, а также применение методов разведочного анализа данных на этапе разработки.

Оптические методы в медицинской диагностике. Медицинская диагностика является важнейшей областью практического приложения ОМС. В серии исследований [37, 50, 51, 96] были разработаны прототипы оптических диагностических анализаторов для определения границы опухоли при раке почки у человека (разрешение этической комиссии EA1/134/12 клиники Charité, Берлин, ФРГ). Спектральная гистопатология является относительно новым подходом в онкологической диагностике, способным снизить вероятность ошибки в ходе хирургической операции. В первом примере были разработаны и прототипы светодиодных ОМС на основе БИК-спектроскопии, основанные на быстром попеременном облучении образца на нескольких длинах волн, а диффузно отраженный свет регистрируется фотодиодным детектором. По данным разведочного анализа были выбраны четыре светодиода с центральными длинами волн вблизи максимумов поглощения воды (0.94 и 1.44 мкм) и липидов (1.17 мкм) — известных маркеров некоторых видов рака. Светодиод с максимумом испускания на 1.30 мкм предназначался для коррекции рассеяния и служил внутренним каналом сравнения в соответствии с концепцией безэталонного измерения (см. выше). Целью исследования было экспериментальное подтверждение принципиальной возможности распознавания патологически измененной биоткани предложенным методом через спектрально детектируемые обобщенные химические (содержание воды, липидов, гликогена и других маркеров рака без их количественного определения) и морфологические характеристики при малом числе доступных клинических образцов.

Для повышения достоверности результатов экспериментальный план имел несколько иерархических уровней, включающих повторные измерения в нескольких точках каждого из образцов. Таким образом, результирующие измерения отражали изменчивость ткани как в пределах образца, так и между ними. Дискриминантный анализ данных проводился методом ПЛС-ДА, основанном на построении градуировочной модели, где образцы здоровой и больной ткани кодируются численно (0 и 1 соответственно), а отнесение нового образца происходит по положению прогноза относительно границы 0.5. Полученные в работе значения чувствительности, селективности и точности для наиболее консервативного метода проверки модели указывают на общую пригодность светодиодных БИК-ОМС для распознавания опухоли [37, 96] и целесообразность их дальней-

шей разработки. Основной проблемой остается недостаточная чувствительность, вызванная большим разнообразием ткани раковых образцов, что может быть преодолено за счет использования в дальнейшем более представительных клинических данных. В ходе разработки должна быть тщательно оптимизирована оптическая конфигурация каналов (их число и рабочие длины волн), а также геометрия измерения. Информативность измерения может быть повышена расширением спектральной области или добавлением других методов спектроскопии.

Во втором примере исследованы диагностические возможности методов флуоресцентной и ИК-спектроскопии, а также проверена эффективность их объединения в одном устройстве. Для обеспечения совместимости ИК-спектры (снятые на Фурье-спектрометре с НПВО-зондом на основе ПИК-волокна) и спектры флуоресценции (возбуждаемые лазером при 473 нм и регистрируемые через зонд диффузного отражения) снимали в одних и тех же размеченных позициях (всего 31 точка на восьми доступных образцах). Результирующий набор данных включал 92 пары спектров, которые затем анализировали как отдельно, так и совместно путем соединения их в один вектор вдоль спектральной оси. Для анализа ИК-спектры были сужены до наиболее информативной (с точки зрения известной биохимии заболевания) области 1220–1010 см⁻¹, а спектры флуоресценции – до области наблюдаемого сигнала 490–680 нм. Для поиска оптимального решения использовали комбинаторный подход, тестирующий все наилучшие методы предобработки отдельных спектральных блоков и их всевозможные комбинации при совместном анализе данных. Разведочный анализ показал полное разделение классов “рак” и “норма” только для комбинированных данных.

В ПЛС-ДА-анализе флуориметрия показывает более низкую дискриминирующую способность, чем ИК-спектроскопия. Объединение спектров флуоресценции со второй производной ИК-спектров с последующей предобработкой методом СНВ ведет к синергетическому эффекту. Это позволяет предположить, что рассмотренные методы отвечают за различные биомаркеры, причем из-за малой глубины проникновения ИК-спектроскопия преимущественно “работает” на клеточном уровне, в то время как флуоресцентный сигнал может приходиться с глубины нескольких миллиметров, неся дополнительную химическую и морфологическую информацию. Результат данного исследования обосновывает целесообразность сочетания НПВО-ИК-спектроскопии и флуориметрии в одном аналитическом устройстве. При разработке мультимодального анализатора ИК- и флуоресцентный спектрометры могут быть заменены на ОМС.

Экологический мониторинг. Заключительный практический пример посвящен разработке экспресс-метода и ОМС для экологического мониторинга почв с целью определения общих углеводородов нефти (ОУН) на основе ИК-измерения через НПВО-зонд [104, 112]. Предварительный анализ ИК-спектров спланированной серии 57 искусственных образцов почвогрунта, приготовленных смешиванием почвенного субстрата, глины, песка и доломитовой муки, позволил изучить спектральные характеристики почв различного состава и сравнить их со спектрами нефти. На основе этих данных для количественного анализа ОУН была выбрана спектральная область 4000–1700 см⁻¹ и оптимальный для нее НПВО-зонд на основе халькогенидного ИК-волокна с рабочим кристаллическим элементом ZrO₂.

Градуировочная серия загрязненных образцов была приготовлена путем добавления нефти и воды как основного природного фактора, влияющего на измерение, к 100 г искусственного образца почвогрунта, по составу близкого к распространенному в Самарской области. При измерениях зонд приводили в плотный контакт с таблеткой образца с полным погружением в нее кристалла. Обучающий набор из 25 образцов следовал диагональной схеме [113], в которой содержания обоих компонентов варьировали в диапазоне 1–13%. На этом наборе были построены градуировочные модели для ОУН и воды (% , г/100 г). Наилучшая точность моделей была достигнута при использовании метода интервальной оптимизации [115] с использованием пяти трехточечных интервалов с усреднением без предобработки для ОУН и четырех индивидуальных переменных после применения методов предобработки соответствующих данных, выбранных в качестве оптимальных. Среднеквадратичные отклонения прогноза соответственно составили 1.1% для ОУН и 0.6% для воды.

Основной экспериментальной проблемой метода является низкая общая интенсивность спектров более сухих образцов и низкая прецизионность измерения, что вообще характерно для НПВО-анализа твердых материалов. Предложенные оригинальные техники предобработки и анализа данных в значительной степени преодолевают это негативное влияние, и достигаемые погрешности определения являются приемлемыми для ряда практических задач. Полученные результаты позволяют рекомендовать дальнейшую разработку ОМС для полевого определения ОУН на основе ИК-спектроскопии в области 4000–1700 см⁻¹ через оптоволоконный НПВО-зонд. Дальнейшее повышение точности метода требует создания улучшенного интерфейса измерения.

* * *

Специализированные оптические анализаторы низкой селективности – оптические мульти-сенсорные системы – представляют собой новое направление развития аналитической спектроскопии. Благодаря своим потребительским качествам, таким как миниатюрность, портативность, автономность, возможность использования в режиме онлайн и ценовая доступность, ОМС способны существенно расширить аналитические возможности оптической спектроскопии по сравнению с традиционным лабораторным анализом. Их намечающееся широкое использование для решения различных задач качественного и количественного анализа в промышленности, в медицине и других областях повышает уровень аналитического контроля многих важных аспектов человеческой деятельности. Дальнейшая разработка оптических мультисенсорных систем связана с решением целого ряда научных, технических и методологических задач.

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, государственное задание № 0778-2020-0005.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. PAT – A Framework for Innovative Pharmaceutical Development, Manufacturing, and Quality Assurance. FDA Guidance for Industry. <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM070305.pdf> (27.08.2021).
2. Кучерявский С.В. Технология анализа процессов // Методы менеджмента качества. 2006. № 5. С. 12.
3. Bogomolov A. Developing multisensory approach to the optical spectral analysis // Sensors. 2021. V. 21. № 10. Article 3541.
4. Bogomolov A. Multivariate process trajectories: Capture, resolution and analysis // Chemom. Intell. Lab. Syst. 2011. V. 108. № 1. P. 49.
5. Золотов Ю.А. Российский вклад в аналитическую химию. М.: ИП Лысенко А.Д. PRESS-BOOK.RU, 2017. 190 с.
6. Bakeev K.A. Process Analytical Technology: Spectroscopic Tools and Implementation Strategies for the Chemical and Pharmaceutical Industries. Ames, IA, USA: Blackwell Publishing Professional, 2005. 451 p.
7. Родионова О.Е., Померанцев А.Л. Хемометрика: достижения и перспективы // Успехи химии. 2006. Т. 74. № 4. С. 302.
8. Богомолов А.Ю. Развитие мультисенсорного подхода в оптическом спектральном анализе. Дис. ... докт. хим. наук. М.: МГУ, 2020. 307 с.
9. Pomerantsev A.L., Rodionova O.Ye. Process analytical technology: A critical view of the chemometricians // J. Chemom. 2012. V. 26. № 6. P. 299.
10. Silveira L.Jr., Motta E.C.M., Zângaro R.A., Pacheco M.T.T., Lima C.J., Moreira L.H. Characterization of nutritional parameters in bovine milk by Raman spectroscopy with least squares modelling // Instrum. Sci. Technol. 2016. V. 44. № 1. P. 85.
11. González M.M.I., Wells M.G., Fischer S., Escuredo O. Chemical characteristics and mineral composition of quinoa by near-infrared spectroscopy // J. Sci. Food Agric. 2014. V. 94. № 5. P. 876.
12. Cozzolino D. Near infrared spectroscopy and food authenticity / Technology and Nutrition, Advances in Food Traceability Techniques and Technologies. Woodhead Publishing Series in Food Science / Eds. Espifeira M., Santaclara F.J. Cambridge: Woodhead Publishing, 2016. P. 119.
13. Weesepeol Y., Alewijn M., Wijten M., Müller-Maatsch J. Detecting food fraud in extra virgin olive oil using a prototype portable hyphenated photonics sensor // J. AOAC Int. 2021. V. 104. № 1. P. 7.
14. Sacré P.-Y., Deconinck E., De Beer T., Courselle P., Vancauwenberghe R., Chiap P., Crommen J., De Beer J.O. Comparison and combination of spectroscopic techniques for the detection of counterfeit medicines // J. Pharm. Biomed. Anal. 2010. V. 53. № 3. P. 445–453.
15. Call K.A., Hardy J.T., Wallin D.O. Coral reef habitat discrimination using multivariate spectral analysis and satellite remote sensing // Int. J. Remote Sens. 2003. V. 24. № 13. P. 2627.
16. Richards-Kortum R., Sevick-Muraca E. Quantitative optical spectroscopy for tissue diagnosis // Annu. Rev. Phys. Chem. 1996. V. 47. P. 555.
17. Ahmad S.R. A new technology for automatic identification and sorting of plastics for recycling // Environ. Technol. 2004. V. 25. № 10. P. 1143.
18. Stuart M.B., McGonigle A.J.S., Willmott J.R. Hyperspectral imaging in environmental monitoring: A review of recent developments and technological advances in compact field deployable systems // Sensors. 2019. V. 19. № 14. Article 3071.
19. Severinghaus J.W., Honda Y. History of blood gas analysis. VII. Pulse oximetry // J. Clin. Monit. 1987. V. 3. № 2. P. 135.
20. Vashist S.K. Non-invasive glucose monitoring technology in diabetes management: A review // Anal. Chim. Acta. 2012. V. 750. P. 16.
21. Debus B., Kirsanov D., Yaroshenko I., Sidorova A., Piven A., Legin A. Two low-cost digital camera-based platforms for quantitative creatinine analysis in urine // Anal. Chim. Acta. 2015. V. 895. P. 71.
22. Roda A., Michelini E., Zangheri M., Di Fusco M., Calabria D., Simoni P. Smartphone-based biosensors: A critical review and perspectives // Trends Anal. Chem. 2016. V. 79. P. 317.
23. Engler M., Bogomolov A., Mannhardt J. Die Light-house-Probe, eine neuartige Sonde für die Prozessanalytik // Chem. Ing. Tech. 2009. V. 81. № 8. P. 1114.
24. Shiryaev V.S., Churbanov M.F., Dianov E.M., Plotnichenko V.G., Adam J.-L., Lucas J. Recent progress in preparation of chalcogenide As-Se-Te glasses with low impurity content // J. Optoelectron. Adv. Mater. 2005. V. 7. № 4. P. 1773.
25. Артюшенко В.Г., Басков П.Б., Кузьмичева Г.М., Мусина М.Д., Сахаров В.В., Сахарова Т.В. Структурные и структурные свойства оптических волокон

- из $\text{AgCl}_{1-x}\text{Br}_x$ ($x = 0.5-0.8$) // Неорганические материалы. 2005. Т. 41. № 2. С. 225. (Artyushenko V.G., Baskov P.B., Kuz'micheva G.M., Musina M.D., Sakharov V.V., Sakharova T.V. Structure and properties of $\text{AgCl}_{1-x}\text{Br}_x$ ($x = 0.5-0.8$) optical fibers // Inorg. Mater. 2005. V. 41. P. 178.)
26. Artyushenko V., Bocharnikov A., Colquhoun G., Leach C., Lobachev V., Sakharova T., Savitsky D. Mid-IR fibre optics spectroscopy in the 3300–600 cm^{-1} range // Vib. Spectrosc. 2008. V. 48. P. 168.
27. Lumpi D., Wagner Ch., Schöpf M., Horkel E., Ramer G., Lendl B., Fröhlich J. Fibre optic ATR-IR spectroscopy at cryogenic temperatures: In-line reaction monitoring on organolithium compounds electronic supplementary material (esi) for chemical communications // Chem. Commun. 2012. V. 48. P. 2451.
28. Khaustova S., Shkurnikov M., Tonevitsky E., Artyushenko V., Tonevitsky A. Noninvasive biochemical monitoring of physiological stress by Fourier transform infrared saliva spectroscopy // Analyst. 2010. V. 135. P. 3183.
29. Damien F., Boncheva M. The extent of orthorhombic lipid phases in the stratum corneum determines the barrier efficiency of human skin in vivo // J. Investig. Dermatol. 2010. V. 130. P. 611.
30. Bruch R.F., Sukuta S., Afanasyeva N.I., Kolyakov S.F., Butvina L.N. Fourier transform infrared evanescent wave (FTIR-FEW) spectroscopy of tissue // Proc. SPIE 2970. Lasers in Surgery: Advanced Characterization, Therapeutics, and Systems VII. 1997. V. 2970.
31. Wang L., Mizaikoff B. Application of multivariate data-analysis techniques to biomedical diagnostics based on mid-infrared spectroscopy // Anal. Bioanal. Chem. 2008. V. 391. P. 1641.
32. Mackanos M.A., Contag C.H. Fiber-optic probes enable cancer detection with FTIR spectroscopy // Trends Biotechnol. 2010. V. 28. № 6. P. 317.
33. Bui D.A., Hauser P.C. Analytical devices based on light-emitting diodes – A review of the state-of-the-art // Anal. Chim. Acta. 2015. V. 853. P. 46.
34. Золотов Ю.А. Основы аналитической химии. 5-е изд. Т. 2. М.: Издательский центр “Академия”, 2012. 408 с.
35. Greer J., Petrov G.I., Yakovlev V.V. Raman spectroscopy with LED excitation source // J. Raman Spectrosc. 2013. V. 44. № 7. P. 1058.
36. de Lima K.M.G. A portable photometer based on LED for the determination of aromatic hydrocarbons in water // Microchem. J. 2012. V. 103. P. 62.
37. Bogomolov A., Ageev V., Zabarylo U., Usenov I., Schulte F., Kirsanov D., Belikova V., Minet O., Feliksberger E., Meshkovsky I., Artyushenko V. LED-based near infrared sensor for cancer diagnostics // Proc. SPIE. 2016. V. 9715. Article 971510.
38. Giovenzana V., Civelli R., Beghi R., Oberti R., Guidetti R. Testing of a simplified LED based vis/NIR system for rapid ripeness evaluation of white grape (*Vitis vinifera* L.) for Franciacorta wine // Talanta. 2015. V. 144. P. 584.
39. Malinen J., Rissanen A., Saari H., Karioja P., Karppinen M., Aalto T., Tukkiemi K. Advances in miniature spectrometer and sensor development // Proc. SPIE. 2014. V. 9101. P. 1.
40. Kim D.S., Lee T.-R., Yoon G. Development of an ultra-compact mid-infrared attenuated total reflectance spectrophotometer // Opt. Eng. 2015. V. 53. № 7. Article 074108.
41. Chew W., Sharratt P. Trends in process analytical technology // Anal. Methods. 2010. V. 2. P. 1412.
42. Demtröder W. Laser Spectroscopy: Basic Concepts and Instrumentation. 3rd Ed. Berlin: Springer, 2003. 997 p.
43. Kurth S., Hiller K., Neumann N., Heinze M., Doetzel W., Gessner T. Tunable Fabry-Perot-interferometer for 3–5 μm wavelength with bulk micromachined reflector carrier // Proc. SPIE. 2003. V. 4983. P. 215.
44. “Qmini”. <https://www.gophotonics.com/products/spectrometers/rgb-lasersystems/44-497-qmini> (28.08.2021).
45. “Spectral Engines”. <https://www.spectralengines.com/> (28.08.2021).
46. “MicroNIR PAT-U”: A fit-for-purpose near-infrared (NIR) analyzer for quality-by-design (QbD) manufacturing. <https://www.viavisolutions.com/en-us/osp/products/micronir-pat-u> (28.08.2021).
47. De Beer T.R.M., Wiggenhorn M., Veillon R., Debacq C., Mayeresse Y., Moreau B., Burggraefe A., Quinten T., Friess W., Winter G., Vervaeet C., Remon J.P., Baeyens W.R.G. Importance of using complementary process analyzers for the process monitoring, analysis, and understanding of freeze drying // Anal. Chem. 2009. V. 81. № 18. P. 7639.
48. De Groot P.G., Swierenga H., Postma G.J., Melssen W.J., Buydens L.M.C. Effect on the partial least-squares prediction of yarn properties combining Raman and infrared measurements and applying wavelength selection // Appl. Spectrosc. 2003. V. 57. P. 642.
49. Bogomolov A., Engler M., Melichar M., Wigmore A. In-line analysis of a fluid bed pellet coating process using a combination of near infrared and Raman spectroscopy // J. Chemom. 2010. V. 24. P. 544.
50. Bogomolov A., Belikova V., Zabarylo U.J., Bibikova O., Usenov I., Sakharova T., Krause H., Minet O., Feliksberger E., Artyushenko V. Synergy effect of combining fluorescence and mid infrared fiber spectroscopy for kidney tumor diagnostics // Sensors. 2017. V. 17. № 11. Article 2548.
51. Ehlen L., Zabarylo U.J., Speichinger F., Bogomolov A., Belikova V., Bibikova O., Artyushenko V., Minet O., Beyer K., Kreis M.E., Kamphues C. Synergy of fluorescence and near-infrared spectroscopy in detection of colorectal cancer // J. Surg. Res. 2019. 2019. V. 242. P. 349.
52. Bogomolov A., Sakharova T., Usenov I., Mizaikoff C., Belikova V., Perevoschikov S., Artyushenko V., Bibikova O. Fiber probe for simultaneous mid-infrared and fluorescence spectroscopic analysis // Anal. Chem. 2021. V. 93. № 15. P. 6013.
53. Smilde A.G., Westerhuis J.A., Boqué R. Multiway multiblock component and covariates regression models // J. Chemom. 2000. V. 14. P. 301.
54. Lopes J.A., Menezes J.C., Westerhuis J.A., Smilde A.K. Multiblock PLS analysis of an industrial pharmaceutical process // Biotechnol. Bioeng. 2002. V. 80. P. 419.

55. Höskuldsson A., Rodionova O.Ye., Pomerantsev A.L. Path modeling and process control // Chemom. Intell. Lab. Syst. 2007. V. 88. P. 84.
56. Biosensor Principles and Applications / Eds. Blum L.J., Coulet P.R. N.Y.: Marcel Dekker, 1991. 376 p.
57. Kucheryavski S. Extracting useful information from images // Chemom. Intell. Lab. Syst. 2011. V. 108. P. 2.
58. Sarker S.D., Nahar L. Hyphenated techniques and their applications in natural products analysis // Methods Mol. Biol. 2012. V. 864. P. 301.
59. Kiens H. Some procedures for displaying results from three-way methods // J. Chemom. 2000. V. 14. P. 151.
60. Wold S., Martens H., Wold H. The multivariate calibration problem in chemistry solved by the PLS method / Conference proceedings, Matrix Pencils. Lecture Notes in Mathematics / Eds. Ruhe A., Kågström B. Pite Havsbad, Sweden, March 22–24. 1983. V. 973. P. 286.
61. Wold S., Sjöström M., Eriksson L. PLS-regression: A basic tool of chemometrics // Chemom. Intell. Lab. Syst. 2001. V. 58. P. 109.
62. Wold S., Esbensen K., Geladi P. Principal component analysis // Chemom. Intell. Lab. Syst. 1987. V. 2. P. 37.
63. Karpushkin E., Bogomolov A., Boruta M. New system for computer-aided infrared and Raman spectrum interpretation // Chemom. Intell. Lab. Syst. 2007. V. 88. P. 107.
64. Esbensen K.H. Multivariate Data Analysis – In Practice: An Introduction to Multivariate Analysis and Experimental Design. 5th Ed. Oslo: CAMO Process AS, 2001. 598 p.
65. Naes T., Isaksson T., Fearn T., Davies T. A user friendly guide to multivariate calibration and classification. Chichester, UK: NIR publications, 2002. 344 p.
66. Geladi P., MacDougall D., Martens H. Linearization and scatter-correction for near-infrared reflectance spectra of meat // Appl. Spectrosc. 1985. V. 39. № 3. P. 491.
67. Bogomolov A., Windig W., Geer S.M., Blondell D.B., Robbins M.J. Interactive series baseline correction algorithm / 4th Winter Symposium on Chemometrics (WSC4) / Chernogolovka, Russia, February 12–18, 2005. P. 20.
68. Savitzky A., Golay M.J.E. Smoothing and differentiation of data by simplified least squares procedures // Anal. Chem. 1964. V. 36. P. 1627.
69. Bogomolov A., Mannhardt J., Heinzlerling O. Accuracy improvement of in-line near-infrared spectroscopic moisture monitoring in a fluidized bed drying process // Front. Chem. 2018. V. 6. P. 1.
70. Niazi A., Leardi R. Genetic algorithms in chemometrics // J. Chemom. 2012. V. 26. № 3. P. 345.
71. Nørgaard L., Saudland A., Wagner J., Nielsen J.P., Munck L., Engelsen S.B. Interval partial least-squares regression (iPLS): A comparative chemometric study with an example from near-infrared spectroscopy // Appl. Spectrosc. 2000. V. 54. P. 413.
72. Li H., Liang Y., Xu Q., Cao D. Key wavelengths screening using competitive adaptive reweighted sampling method for multivariate calibration // Anal. Chim. Acta. 2009. V. 648. № 1. P. 77.
73. Ermakov V.V., Bogomolov A., Bykov D.E. Oil sludge depository assessment using multivariate data analysis // J. Environ. Manage. 2012. V. 105. P. 144.
74. Karpushkin E., Bogomolov A. Morphology assessment of poly(2-hydroxyethyl methacrylate) hydrogels using multivariate analysis of viscoelastic and swelling properties // Polymer. 2015. V. 58. P. 222.
75. Orman B.A., Schumann R.A., Jr. Comparison of near-infrared spectroscopy calibration methods for the prediction of protein, oil, and starch in maize grain // J. Agric. Food Chem. 1991. V. 39. № 5. P. 883.
76. Surkova A., Bogomolov A., Legin A., Kirsanov D. Calibration transfer for LED-based optical multisensor systems // ACS Sensors. 2020. V. 5. P. 2587.
77. Hulanicki A., Glab S., Ingman F. Chemical sensors: Definitions and classification // Pure Appl. Chem. 1991. V. 63. P. 1247.
78. Persaud K., Dodd G.H. Analysis of discrimination mechanisms in the mammalian olfactory system using a model nose // Nature. 1982. V. 299. P. 352.
79. Vlasov Yu., Legin A., Rudnitskaya A., Di Natale C., D'Amico A. Nonspecific sensor arrays (“electronic tongue”) for chemical analysis of liquids (IUPAC Technical Report) // Pure Appl. Chem. 2005. V. 77. № 11. P. 1965.
80. Власов Ю.Г., Легин А.В., Рудницкая А.М. Электронный язык — системы химических сенсоров для анализа водных сред // Рос. хим. журн. (Журн. рос. хим. об-ва им. Д.И. Менделеева). 2008. Т. LII. № 2. С. 101.
81. Bogomolov A., Heßling M., Wenzel U., Princz S., Hellmuth T., Barraza Bernal M.J., Sakharova T., Usenov I., Artyushenko V., Meyer H. Development and testing of mid-infrared sensors for in-line process monitoring in biotechnology // Sens. Actuators B: Chem. 2015. V. 221. P. 1601.
82. Galyanin V., Belikov V., Belikova V., Bogomolov A. Emission band width approximation of light-emitting diodes in the region 350–2100 nm // Sens. Actuators B: Chem. 2017. V. 252. P. 773.
83. Bogomolov A. Optical multisensor systems and their analytical applications. / 12th Winter Symposium on Chemometrics (WSC12). Saratov, Russia, February 24–28, 2020. P. 18.
84. Kapustin D., Zhilin S. Sorting for special cereal-based products needs new quality analysis standards / 11th Winter Symposium on Chemometrics (WSC11). St. Petersburg, Russia, February 26–March 2, 2018. P. 57.
85. Сулима Е.Л. Алгоритмы переноса градуировочных моделей внутри серии ИКФ-спектрометров. Дис. ... канд. тех. наук. Санкт-Петербург, 2005. 123 с.
86. Bouveresse E., Massart D.L. Standardization of near-infrared spectrometric instruments: A review // Vib. Spectrosc. 1996. V. 11. № 1. P. 3.
87. Wang Y.D., Veltkamp D.J., Kowalski B.R. Multivariate instrument standardization // Anal. Chem. 1991. V. 63. № 23. P. 2750.
88. Aernouts B., Polshin E., Lammertyn J., Saeyns W. Visible and near-infrared spectroscopic analysis of raw milk

- for cow health monitoring: Reflectance or transmittance? // *J. Dairy Sci.* 2011. V. 94. № 11. P. 5315.
89. *Lito P.F., Magalhães A.L., Gomes J.R.B., Silva C.M.* Universal model for accurate calculation of tracer diffusion coefficients in gas, liquid and supercritical systems // *J. Chromatogr. A.* 2013. V. 1290. P. 1.
90. *Zhang X.B., Feng Y.C., Hu C.Q.* Feasibility and extension of universal quantitative models for moisture content determination in beta-lactam powder injections by near-infrared spectroscopy // *Anal. Chim. Acta.* 2008. V. 630. № 2. P. 131.
91. *Smith T., Guild J.* The C.I.E. colorimetric standards and their use // *Trans. Opt. Soc.* 1931. V. 33. № 3. P. 73.
92. *Osorio D., Vorobyev M.* A review of the evolution of animal colour vision and visual communication signals // *Vision Res.* 2008. V. 48. № 20. P. 2042.
93. MS-80P: LED-based sensor for in-line moisture monitoring. [https://www.pharmatest.de/en/jm/products/tidas-process/\(01.09.2021\)](https://www.pharmatest.de/en/jm/products/tidas-process/(01.09.2021)).
94. *Davies A.M.C., Fearn T.* Back to basics: The “final” calibration // *Spectrosc. Eur.* 2007. V. 19. № 6. P. 15.
95. *Шмидт В.* Оптическая спектроскопия для химиков и биологов. М.: Техносфера, 2007. 368 с.
96. *Bogomolov A., Zabarylo U., Kirsanov D., Belikova V., Ageev V., Usenov I., Galyanin V., Minet O., Sakharova T., Danielyan G., Feliksberger E., Artyushenko V.* Development and testing of an LED-based near-infrared sensor for human kidney tumor diagnostics // *Sensors.* 2017. V. 17. № 8. Article 1914.
97. *Meyer H., Bogomolov A.* Optische Messvorrichtung und Messverfahren. Patent DE 10 2013 219 932 B4.
98. *Schmilovitch Z., Katz G., Maltz E., Kutscher M.L.* Spectroscopic fluid analyzer. Patent EP 1 444 501 B1.
99. *Bogomolov A., Grasser T., Heßling M.* In-line monitoring of *Saccharomyces cerevisiae* fermentation with a fluorescence probe: New approaches to data collection and analysis // *J. Chemom.* 2011. V. 25. P. 389.
100. *NDC Technologies.* <https://www.ndc.com/en/Products/On-Line-NIR-Gauges.aspx> (01.09.2021).
101. *Schügerl K., Zeng A.-P.* Tools and applications of biochemical engineering science / *Advances in Biochemical Engineering/Biotechnology* / Ed. Scheper T. Berlin, Heidelberg: Springer, 2002. V. 74. 273 p.
102. *Bogomolov A., Dietrich S., Boldrini B., Kessler R.W.* Quantitative determination of fat and total protein in milk based on visible light scatter // *Food Chem.* 2012. V. 134. P. 412.
103. *Bogomolov A., Melenteva A.* Scatter-based quantitative spectroscopic analysis of milk fat and total protein in the region 400–1100 nm in the presence of fat globule size variability // *Chemom. Intell. Lab. Syst.* 2013. V. 126. P. 129.
104. *Guryanova A., Ermakov V., Galyanin V., Artyushenko V., Sakharova T., Usenov I., Bykov D.E., Bogomolov A.* Quantitative analysis of total hydrocarbons and water in oil-contaminated soils with attenuated total reflection (ATR) infrared spectroscopy // *J. Chemom.* 2017. V. 31. P. 1.
105. *Bogomolov A., Belikova V., Galyanin V., Melenteva A., Meyer H.* Reference-free spectroscopic determination of fat and protein in milk in the visible and near infrared region below 1000 nm using spatially resolved diffuse reflectance fiber probe // *Talanta.* 2017. V. 167. P. 563.
106. *Kucheryavskiy S.V., Melenteva A., Bogomolov A.* Determination of fat and total protein content in milk using conventional digital imaging // *Talanta.* 2014. V. 121. P. 144.
107. *Bogomolov A.* Optical multisensor systems / 11th Winter Symposium on Chemometrics (WSC11). St. Petersburg, Russia, February 26–March 2, 2018. P. 35.
108. *Melenteva A., Galyanin V., Savenkova E., Bogomolov A.* Building global models for fat and total protein content in raw milk based on historical spectroscopic data in the visible and short-wave near infrared range // *Food Chem.* 2016. V. 203. P. 190.
109. *Surkova A., Belikova V., Kirsanov D., Legin A., Bogomolov A.* Towards an optical multisensor system for dairy: Global calibration for fat analysis in homogenized milk // *Microchem. J.* 2019. V. 149. Article 104012.
110. *Bogomolov A., Melenteva A., Dahm D.J.* Fat globule size effect on visible and short-wave near infrared spectra of milk // *J. Near Infrared Spectrosc.* 2013. V. 21. P. 435.
111. *Pomerantsev A.L., Rodionova O.Ye., Melichar M., Wigmore A.J., Bogomolov A.* In-line prediction of drug release profiles for pH-sensitive coated pellets // *Analyt.* 2011. V. 136. № 22. P. 4830.
112. *Гурьянова А.О., Ермаков В.В., Максина Е.В., Раменская Е.В., Сахарова Т.В., Быков Д.Е., Артюшенко В.Г., Богомолов А.Ю.* Определение массовой доли нефтепродуктов в почвогрунте по спектрам нарушенного полного внутреннего отражения // *Экология и промышленность России.* 2013. Т. 12. С. 24.
113. *Bogomolov A.* Diagonal designs for a multi-component calibration experiment // *Anal. Chim. Acta.* 2017. V. 951. P. 46.
114. *Bogomolov A.* Designing a multi-component calibration experiment: Basic principles and diagonal approach / *Comprehensive Chemometrics.* 2nd Ed. / Eds. Brown S., Tauler R., Walczak B. Amsterdam: Elsevier B.V., 2020, Ch. 1.15. P. 411.
115. *Galyanin V., Melenteva A., Bogomolov A.* Selecting optimal wavelength intervals for an optical sensor: A case study of milk fat and total protein analysis in the region 400–1100 nm // *Sens. Actuators B: Chem.* 2015. V. 218. P. 97.