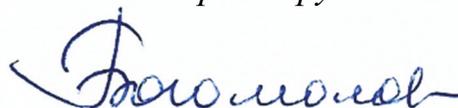


МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ  
имени М.В. ЛОМОНОСОВА

*На правах рукописи*



**Богомоллов Андрей Юрьевич**

**РАЗВИТИЕ МУЛЬТИСЕНСОРНОГО ПОДХОДА  
В ОПТИЧЕСКОМ СПЕКТРАЛЬНОМ АНАЛИЗЕ**

02.00.02 – Аналитическая химия

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание учёной степени  
доктора химических наук

Москва – 2020

Работа выполнена  
в лаборатории «Многомерный анализ и глобальное моделирование»  
ФГБОУ ВО «Самарский государственный технический университет»

**Научный консультант** – **Кирсанов Дмитрий Олегович** –  
доктор химических наук, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»,  
профессор кафедры аналитической химии

**Официальные оппоненты** – **Эляшберг Михаил Евгеньевич** –  
доктор химических наук, кандидат физико-математических наук, профессор, ведущий специалист по разработке программного обеспечения, ООО «Эй Си Ди» (ACD/ Labs);

**Кучменко Татьяна Анатольевна** –  
доктор химических наук, профессор, ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет инженерных технологий»,  
заведующий кафедрой физической и аналитической химии;

**Беклемишев Михаил Константинович** –  
доктор химических наук, в.н.с. химического факультета МГУ имени М.В. Ломоносова.

Защита диссертации состоится «2» декабря 2020 г. в 15<sup>00</sup> часов на заседании диссертационного совета МГУ.02.05 Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова по адресу: 119991, г. Москва, ГСП-1, Ленинские горы, д. 1, стр. 3, химический факультет, аудитория 446.

E-mail: [dissovet02.00.02@mail.ru](mailto:dissovet02.00.02@mail.ru)

С диссертацией можно ознакомиться в отделе диссертаций научной библиотеки МГУ имени М.В. Ломоносова (Ломоносовский просп., д. 27).

С диссертацией, а также со сведениями о регистрации участия в удаленном интерактивном режиме в защите можно ознакомиться на сайте ИАС «ИСТИНА»: <https://istina.msu.ru/dissertations/233648319/>

Автореферат разослан «  » сентября 2020 г.

Учёный секретарь  
диссертационного совета,  
кандидат химических наук \_\_\_\_\_



И.А. Ананьева

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность темы.** Востребованность химического анализа в современном мире стремительно растёт. Высокие требования, предъявляемые к эффективности производства, качеству продукции и безопасности окружающей среды, стимулируют развитие инструментальных аналитических методов. Научные и технические достижения открывают всё новые возможности для внедрения аналитического контроля в различные области человеческой деятельности: промышленность, науку, медицину, экологию и даже в личную среду обитания, в быт.

Анализ сложных многокомпонентных смесей перестаёт быть прерогативой специализированных лабораторий. Для решения современных аналитических задач необходимы новые устройства, способные контролировать состояние анализируемого объекта быстро и на месте – на производственной линии или в полевых условиях, без постоянного отбора проб. Результат анализа должен выдаваться без задержки, зачастую в реальном времени. При необходимости анализатор должен производить десятки и сотни измерений в секунду.

Оптические методы являются одним из ведущих направлений в развитии новой инструментальной базы современного химического анализа. В наше время эта область переживает бурное развитие, во многом связанное с техническими достижениями фотоники, а именно с совершенствованием и появлением новых систем детектирования, источников света, оптики и светопроводящих материалов. Оптический анализ обладает рядом практических достоинств, включая высокую информативность, неdestructивность, адаптируемость к различным объектам и средам. Немаловажной предпосылкой роста популярности оптических, прежде всего спектроскопических, методов является совершенствование информационных технологий: компьютеров, приборной электроники и современных методов анализа многомерных данных (*хеометрики*).

Традиционная оптическая спектроскопия исторически развивалась как универсальное аналитическое решение и была ориентирована на лабораторные измерения предварительно отобранных проб разнообразного состава. По этой причине она оказалась плохо приспособлена к решению ряда современных аналитических задач, таких как мониторинг процессов, экспресс-анализ и полевые исследования. Невысокая пропускная способность лабораторной спектроскопии не отвечает растущему числу анализируемых проб и подлежащих контролю объектов. Технологическая сложность универсальных спектрометров обуславливает их стационарность и высокую стоимость, тем самым препятствуя широкому распространению методов оптической спектроскопии за пределы лабораторий научно-исследовательских учреждений, крупных предприятий и аналитических центров.

Часть задач оперативного аналитического контроля различных образцов и сред, особенно в индустриальной сфере, успешно решается при помощи простых одноканальных сенсоров, в том числе оптических. Одноканальный оптический (фотометрический) сенсор определяет концентрацию компонента через его корреляцию с какой-либо измеряемой характеристикой образца, например с оптической плотностью на выбранной длине волны. Одноканальные сенсоры

хорошо подходят для решения узкоспециализированных задач, таких как определение концентрации взвешенного компонента по мутности среды или анализ образцов, в которых только определяемый компонент даёт оптический отклик. То есть применимость фотометрии ограничена требованием отсутствия сторонних факторов, влияющих на измерение. При количественном анализе смесей, где аналитические сигналы различных компонентов существенно перекрываются, к каковым относится подавляющее большинство реальных образцов, информативность одноканального сенсора зачастую становится недостаточной и не может обеспечить требуемой точности анализа.

В последние годы наблюдается развитие оптической спектроскопии в сторону специализированных аналитических устройств, разрабатываемых под конкретное практическое приложение. Эти устройства, получившие в настоящей работе название *оптические мультисенсорные системы (ОМС)*, занимают промежуточное положение между одноканальными фотометрическими сенсорами и универсальными лабораторными спектрометрами. В то же время они обладают рядом ярких отличительных особенностей, позволяющих выделить их в отдельный новый класс оптических анализаторов. ОМС работают в широком спектральном диапазоне и предназначены для решения разнообразных аналитических задач, связанных с определением как индивидуальных веществ, так и обобщённых показателей химического состава. При этом используется небольшое число сенсорных каналов, например регистрирующих суммарное поглощение на определённых интервалах длин волн, а недостаток селективности компенсируется применением математического моделирования как на этапе оптимизации каналов, так и при анализе данных измерений. Научные исследования в этой области и примеры действующих ОМС показывают их огромный потенциал, реализация которого, как ожидается, устранил разрыв между сегодняшней растущей потребностью в аналитическом контроле и ограниченными возможностями традиционных методов, более того, приведёт к формированию новых областей применения химического анализа.

Дальнейшая систематическая разработка и широкое внедрение оптических мультисенсорных систем требует решения ряда научных, технических и методологических задач, чем и обусловлена актуальность настоящей работы. Прежде всего необходимо сформулировать общие подходы к созданию оптических мультисенсорных систем для конкретного практического приложения и разработать методы оптимизации ОМС на основе данных предварительно спланированного эксперимента. Для действующих ОМС необходимо разработать новые и усовершенствовать существующие аналитические методики с тем, чтобы расширить области применения и улучшить аналитические характеристики подобных систем.

**Цель работы** состоит в развитии научных основ мультисенсорного подхода в оптическом спектральном анализе и в создании оптических мультисенсорных систем для широкого круга аналитических приложений.

Для достижения поставленной цели требовалось решить следующие задачи:

- 1) Систематизировать подходы к разработке оптических мультисенсорных систем как отдельного класса специализированных спектроскопических

анализаторов низкой селективности и их оптимизации под конкретное практическое приложение при определении как отдельных компонентов смесей, так и обобщённых показателей химического состава.

- 2) Разработать алгоритмы и программное обеспечение (ПО) для оптимизации каналов ОМС, для централизованного хранения и анализа больших объёмов данных, а также удалённого применения прогностических моделей.
- 3) Систематизировать требования, предъявляемые к обучающим и проверочным образцам в рамках планирования многокомпонентного градуировочного эксперимента, и предложить эффективный экспериментальный план (дизайн), позволяющий строить достаточно точные градуировочные модели на минимальном наборе образцов с учётом решаемых при разработке и использовании ОМС задач.
- 4) Разработать методологию применения мультисенсорного подхода в аналитическом контроле технологических процессов (АКТП) для создания ОМС, способных производить непрерывный мониторинг процессов и онлайн-анализ качества продукции в ходе производства.
- 5) Расширить аналитические возможности и область практического применения ОМС, проиллюстрировать их потенциал примерами разработки действующих систем и соответствующих методик анализа.

**Научная новизна** исследования заключается в формулировании и решении ряда задач, составляющих научную основу создания оптических мультисенсорных систем – специализированных аналитических устройств низкой селективности.

Разработан новый подход к оптимизации ОМС для конкретного аналитического приложения на этапе технической разработки устройства на базе адаптированного генетического алгоритма.

Предложен новый централизованный подход к математическому обеспечению полного цикла создания и использования ОМС.

Систематизированы общие требования к планированию градуировочного эксперимента для одновременного определения нескольких компонентов. Сформулированные теоретические положения расширяют возможности методологии количественного анализа сложных смесей и дают исследователям эффективные критерии оценки качества градуировочного набора, что особенно важно при использовании хемометрических методов. Разработан диагональный дизайн – новое семейство высокоэффективных схем, интегрирующих обучающие и проверочные образцы в одном наборе.

Предложена концепция *траектории процесса* в пространстве аналитических переменных, дающая методологический инструментарий для более эффективного спектрального мониторинга, контроля и оптимизации технологических процессов.

Сделан ряд рекомендаций по улучшению метрологических характеристик методик анализа в различных областях, в частности, в пищевой и фармацевтической промышленности, а также в медицине и экологии, в том числе для онлайн-мониторинга процессов, экспресс-анализа и полевых измерений, за счёт использования предложенных новых подходов к получению, предобработке и анализу данных.

**Практическая значимость.** Предложены оптические мультисенсорные

системы, обладающие небольшим размером, портативностью, лёгкой встраиваемостью в производственную линию при значительном снижении стоимости анализа (иногда на несколько порядков по сравнению с лабораторной спектроскопией). Это позволяет расширить круг сложных объектов, пригодных для аналитического контроля на местах, как показано на примере натурального молока, твёрдых лекарственных форм, среды процесса ферментации, образцов биологической ткани и загрязнённых почв.

Предложенный улучшенный алгоритм расчёта каналов ОМС для конкретного приложения многократно сокращает время вычислений, что позволяет использовать большее число параметров в оптимизации, повышая точность анализа. Подход может также использоваться как обобщённый интервальный метод улучшения хемометрических моделей.

Разработанный централизованный подход к математическому обеспечению ОМС реализован «в облаке» в не имеющем аналогов комплексе программ «TPT cloud» ([tptcloud.com](http://tptcloud.com)), работающем через стандартный интернет-браузер и позволяющем оптимизировать каналы ОМС под приложение, а также строить, улучшать и использовать прогностические модели.

Предложенный диагональный дизайн многокомпонентного градуировочного эксперимента облегчает процесс создания ОМС, предоставляя разработчикам удобные схемы построения обучающего и проверочного наборов образцов, что показано на следующих примерах: сравнение нескольких прототипов инфракрасной (ИК) ОМС для одновременного определения этанола и различных углеводов в среде идущего процесса ферментации, разработка ОМС для анализа молока на содержание жира и общего белка в области 400–1100 нм, а также разработка методики зондирования почв на содержание углеводов нефти и воды.

При помощи разработанных ОМС и соответствующих методик определения компонентов сложных смесей решён ряд аналитических задач полевого, экспресс- и онлайн-анализа. Получены следующие результаты:

- снижена погрешность (среднеквадратичное отклонение) онлайн-определения массовой доли воды в диапазоне 0–10% в ходе сушки порошкообразных фармацевтических и пищевых продуктов до 0.1% (в три раза по сравнению с существующими подходами);
- построена модель, которая из спектров в ближней инфракрасной (БИК) области, снятых онлайн в ходе процесса изготовления препарата целевой доставки (пеллет), прогнозирует будущую кинетику высвобождения ацетаминофена после приёма лекарства пациентом;
- показано улучшение аналитических характеристик соответствующих методик при дополнении флуориметрии данными измерений в ИК- и БИК-области, что даёт более надёжную диагностику рака почки (снижение ложных отнесений) и повышение точности определения биомассы в ходе ферментации (снижение погрешности на четверть и более);
- разработана улучшенная методика зондирования почв на содержание углеводов нефти методом ИК-спектроскопии нарушенного полного внутреннего отражения (НПВО) в условиях широкой вариабельности

влажности объекта.

Разработаны прототипы:

- низкоселективных компактных светодиодных ОМС-анализаторов для определения содержания жира и общего белка в натуральном молоке при измерении (в том числе пространственно-разрешённом) в видимой и коротковолновой БИК-области в режимах пропускания и диффузного отражения с погрешностью менее 0.1% по обоим компонентам, то есть создающих альтернативу стандартным лабораторным методам ИК- и БИК-спектроскопии;
- ИК ОМС с оптоволоконным зондом, позволяющей определять содержание глюкозы, фруктозы и этилового спирта в ходе процесса ферментации дрожжей с погрешностями менее 10 г/л по этим компонентам при их совместном определении в практически используемом диапазоне концентраций;
- светодиодной ОМС и соответствующие методики для обнаружения границы опухоли при раке почки, что может быть использовано как дополнительный тест в ходе хирургической операции.

**Положения, выносимые на защиту:**

- 1) Методология создания специализированных ОМС для химического анализа различных объектов сложного состава, в особенности при полевом, экспресс- и онлайн-анализе, позволяет проводить специализацию оптических каналов мультисенсорной системы (определение их необходимого числа и свойств) под конкретное практическое приложение на полных спектрах спланированного набора образцов при помощи улучшенного оптимизационного алгоритма.
- 2) Новый централизованный подход, реализованный «в облаке» в разработанном комплексе программ, предоставляет математическое обеспечение полного цикла создания и использования ОМС, включая оптимизацию каналов разрабатываемых систем, а также построение и использование прогностических моделей.
- 3) Диагональный дизайн представляет собой новый подход к планированию многокомпонентного градуировочного эксперимента, учитывающий особенности данных спектральных методов и ОМС, применимый к определению питательной ценности молока, определению основных компонентов ферментационной среды и к экологическому мониторингу почв.
- 4) Концепция траектории процесса в АКТП систематизирует подход к онлайн-анализу технологических процессов производств, а именно сбору спектральных и ОМС-данных, построению прогностических моделей и использованию результатов моделирования для принятия управляющих решений в ходе процесса.
- 5) Разработанные рекомендации по созданию методик на основе ОМС обеспечивают улучшенные аналитические характеристики при решении ряда практических задач: анализа молока на содержание жира и белка, онлайн-мониторинга процесса ферментации дрожжей, онлайн-мониторинга различных процессов производства твёрдых фармацевтических форм,

выявления границ злокачественной опухоли и определения нефтепродуктов в почвах.

**Достоверность** полученных в ходе исследования результатов обеспечивается достаточным количеством экспериментальных наблюдений, проведённых современными методами исследования, которые соответствуют поставленным в работе целям и задачам, использованием модельных образцов известного состава и референтных образцов, проанализированных аттестованными методами, а также результатами практической апробации. Научные положения, выводы и рекомендации подкреплены убедительными фактическими данными, наглядно представленными в приведённых таблицах и рисунках. Обработка и статистический анализ данных, а также интерпретация полученных результатов проведены с использованием современного программного обеспечения.

**Апробация работы.** Материалы диссертации представлены на международных научных конференциях: Winter Symposium on Chemometrics (WSC) (г. Саратов, 2020; г. Санкт-Петербург, 2018; г. Самара, 2016; г. Томск, 2014; д. Дракино, 2012; г. Санкт-Петербург, 2010; г. Казань, 2008; г. Самара, 2006, г. Черноголовка, 2005; Пушкинские Горы, 2004; г. Белокуриха, 2003; все – в РФ), Advances in Process Analytics and Control Technology (АРАСТ) (г. Честер, 2019; г. Манчестер, 2015; г. Глазго, 2009; все – в Великобритании), Kolloquium für Prozessanalytik (г. Ганновер, ФРГ, 2018; г. Вена, Австрия, 2015), Centre for Process Analytics and Control Technology (CPACT) Research Day (г. Глазго, Великобритания, 2018), European Conference on Process Analytics and Control Technology (EuroРАСТ) (г. Потсдам, ФРГ, 2017; г. Барселона, Испания, 2014), Conference on Chemometrics in Analytical Chemistry (САС) (г. Барселона, Испания, 2016; г. Будапешт, Венгрия, 2012; г. Антверпен, Бельгия, 2010; г. Монпелье, Франция, 2008; г. Сизтл, США, 2002), International Society of Clinical Spectroscopy (SPEC) (г. Монреаль, Канада, 2016), Royal Society of Chemistry (RSC) Faraday Discussion (г. Кембридж, Великобритания, 2016), Scientific Exchange (SCIEХ) (г. Провиденс, США, 2015), International Diffuse Reflectance Conference (IDRC) (г. Чамберсбург, США, 2014), International Conference on Near Infrared Spectroscopy (г. Ла Грант Мотт, Франция, 2013), Dairy Industry Association of Australia (DIAA) Victoria State Conference (г. Мельбурн, Австралия, 2013), Forum on milk quality and safety (г. Пекин, КНР, 2012), Process Analytical Technology (РАТ) Conference (г. Гейдельберг, ФРГ, 2009), ProzessNet-Jahrestagung (г. Мангейм, ФРГ, 2009), Scandinavian Symposium on Chemometrics (г. Лоен, Норвегия, 2009), International Forum on Process Analytical Technology (IFРАС) (г. Балтимор, США, 2009), РАТ workshop by GEA (г. Бубендорф, Швейцария, 2008), Quality by Design and Process Analytical Technology in a Good Manufacturing Practice (GMP) Framework (г. Галле (Заале), ФРГ, 2008), Pittsburgh Conference (PITTCOΝ) (г. Чикаго, 2007; г. Орlando, 2005; г. Чикаго, 2004; г. Орlando, 2003; г. Новый Орлеан, 2001; все – в США), AnalyticaExpo (г. Москва, РФ, 2005), Federation of Analytical Chemistry and Spectroscopy Societies (FACSS) (г. Портленд, США, 2004), Conference on Hyphenated Techniques in Chromatography (г. Брюгге, Бельгия, 2004).

Разработки в области оптических мультисенсорных систем апробированы в России и за рубежом: на предприятии «Молочный комбинат «Самаралакто»

(г. Самара, РФ), в Самарском государственном техническом университете (г. Самара, РФ), на предприятии «Schwarzwaldmilch» (г. Фрайбург, ФРГ), на предприятии «GEA Pharma Systems» (г. Бубендорф, Швейцария и г. Воммельгем, Бельгия), в госучреждении «Bundeskriminalamt» (г. Висбаден, ФРГ) и в других организациях. Лицензии на программу «TPT-cloud» были приобретены Санкт-Петербургским государственным университетом (г. Санкт-Петербург, РФ), фирмой «art photonics» (г. Берлин, ФРГ), фирмой «Mestrelab Research» (г. Сантьяго-де-Компостела, Испания) и другими организациями.

**Публикации.** По результатам работы опубликованы 32 статьи, 4 главы в монографиях, 1 патент на изобретение и 2 авторских свидетельства.

**Личный вклад автора** в работы, опубликованные в соавторстве с другими исследователями, заключался в постановке цели исследования и решаемых в нём задач, выборе объектов исследования, разработке подходов к анализу экспериментальных данных, участии в проведении экспериментов и математической обработке данных, обобщении полученных результатов, а также в формулировании научных положений и выводов.

В 2016 году автор награждён золотой медалью Российского хемометрического общества «За выдающийся вклад».

**Структура и объём работы.** Диссертационная работа состоит из введения, пяти глав, списка литературы и трёх приложений. Работа изложена на 307 страницах машинописного текста (включая приложения), содержит 78 рисунков и 24 таблицы. Библиографический список включает 301 источник.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

**Введение** обосновывает актуальность и научную новизну работы, формулирует цель и ставит задачи исследования, показывает его практическую значимость.

### ГЛАВА 1. ОПТИЧЕСКИЕ МУЛЬТИСЕНСОРНЫЕ СИСТЕМЫ В АНАЛИТИЧЕСКОЙ СПЕКТРОСКОПИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

**Первая глава** рассматривает современное состояние науки и техники в области аналитической спектроскопии, тенденции её развития в сторону децентрализации и персонализации. Введено понятие *оптической мультисенсорной системы* как нового класса специализированных анализаторов и показаны её основные отличия от традиционной лабораторной спектроскопии (табл. 1).

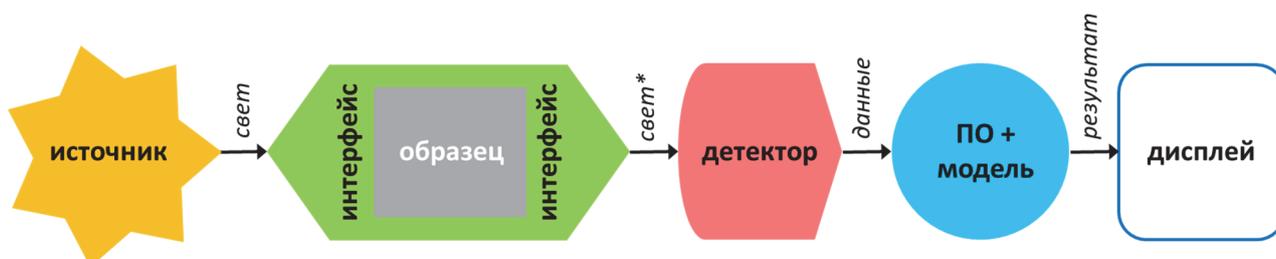


Рис. 1. Схема информационного потока ОМС («\*» обозначает преобразование).

Предложена классификация ОМС в зависимости от конструкционного принципа: узла информационного потока (рис. 1), используемого для

специализации под практическое приложение – источника света, детектора или программного обеспечения. Рассмотрены основы современных методов анализа многомерных данных (*хеометрики*), играющего важную роль в разработке и применении аналитических систем, в том числе для *аналитического контроля технологических процессов* (АКТП). Показана важность создания на основе спектроскопии недорогих специализированных устройств, позволяющих значительно повысить эффективность химического анализа сложных смесей для определения как индивидуальных компонентов, так и обобщённых химических показателей, проводить экспресс-анализ, онлайн-мониторинг процессов и полевые измерения.

Таблица 1. Типичные характеристики ОМС и традиционной оптической спектроскопии.

№	Параметр анализатора	Спектрометр	ОМС
<i>Потребительские качества</i>			
1	Область применения	<b>универсальный</b>	<b>специализированный</b>
2	Автономность	нет	возможна полная
3	Габариты	настольный	миниатюрный
4	Портативность	стационарный	переносной
5	Место проведения анализа	место установки	произвольное
6	Подготовка пользователя	специалист	не требуется
7	Стоимость	выше	ниже
8	Техническое обслуживание	требуется регулярно	минимальное/не требуется
<i>Технические характеристики</i>			
9	Селективность	<b>высокая</b>	<b>низкая</b>
10	Число каналов	сотни	единицы
11	Спектральная шкала	равномерная	индивидуальная
12	Спектральный диапазон	максимально широкий	индивидуальный
13	Оптические каналы	разрешённые	могут перекрываться
14	Разрешающая способность	максимальная (избыточная)	не всегда применимо
15	Скорость измерения	до миллисекунд	до микросекунд
16	Стандартизация прибора	аппаратная	программная
<i>Математическое и программное обеспечение</i>			
17	Использование хеометрики	<b>желательно</b>	<b>обязательно</b>
18	ПО и компьютер	внешние	встроенные
19	Прогностическая модель	локальная	глобальная

## ГЛАВА 2. МЕТОДОЛОГИЯ РАЗРАБОТКИ ОМС

**Вторая глава** посвящена теории и практическим аспектам разработки оптических мультисенсорных систем. В предлагаемом подходе ОМС изначально проектируется и создаётся как упрощённая альтернатива традиционной спектроскопии (*полноспектральному методу*) путём оптимизации под определённую аналитическую задачу. Основой упрощения является выбор наиболее подходящих для анализа спектральных интервалов, что достигается математической оптимизацией, проводимой на полноспектральных данных спланированного эксперимента.

Цикл разработки ОМС состоит из 5-ти этапов, включающих определённую последовательность задач (табл. 2). Каждый этап служит достижению определённой цели, и его результат влияет на дальнейшие разработческие решения. Проектирование ОМС начинается с анализа требований планируемого

практического приложения, которые с учётом бюджета разработки определяют свойства разрабатываемого анализатора. Техничко-экономическое обоснование метода, его работоспособности и достижимой точности, а также решение о целесообразности разработки производится на основании предварительных измерений модельных образцов выбранным полноспектральным методом или комбинацией методов.

Таблица 2. Основные этапы и задачи в разработке ОМС.

№	Этап	Задачи
1	Проектирование	анализ требований, выбор спектрального метода, полноспектральные измерения, <u>оптимизация каналов</u>
2	Создание прототипа	цикл: изготовление/ улучшение прототипа – <u>тестирование</u>
3	Производство	цикл: улучшение промышленной модели – <u>тестирование</u>
4	Ввод в эксплуатацию	установка (если требуется), цикл: <u>построение предварительной прогностической модели – тестирование, построение рабочей модели</u>
5	Техническая поддержка	диагностика и обслуживание устройства, <u>диагностика модели, улучшение модели</u> (локальной или глобальной)

*Примечание:* подчёркнутые шаги связаны с применением хеометрики.

Этап проектирования завершается оптимизацией *информационных каналов* ОМС, проводимой на предварительно полученных данных полноспектрального метода. Информационный канал характеризуется свойствами соответствующего спектрального интервала: центральной длиной волны, шириной и весовой функцией, а сравнение конфигураций должно происходить путём построения и проверки градуировочных моделей. Таким образом, выбор наилучшего набора интервалов из полноспектральных данных является многопараметрической оптимизационной задачей, сложность которой быстро растёт с числом каналов.

Для ускорения расчётов в работе предложен и апробирован подход, основанный на адаптированном генетическом алгоритме, включающем два цикла оптимизации (рис. 2). Внешний цикл выполняет случайную смену *популяций* (набора оптимизируемых параметров), чтобы повысить вероятность нахождения (наи)лучшего решения. На внутреннем цикле осуществляется так называемая эволюция каждой популяции и находится локальное оптимальное решение. На каждом его шаге при этом строится многомерная градуировочная модель для текущих тестируемых интервалов, а в качестве минимизируемой функции используется среднеквадратичное отклонение (СКО) градуировки (*СКОГ*). Каждое новое решение внутренней оптимизации подвергается валидации во внешнем цикле, например перекрёстной проверке (ПП), и решение с минимальным *СКОПП* сохраняется. Для сокращения времени расчёта на свойства каналов – число, ширину и взаимное расположение – могут быть наложены ограничения. Предложено важное расширение алгоритма, позволяющее включать в оптимизацию (вместе со свойствами интервалов) параметры предобработки анализируемых полноспектральных данных, таких как порядок производной, степень сглаживания и т. д. Предложенный подход может использоваться для улучшения градуировочных моделей в анализе спектральных данных.

Рассмотрим в качестве примера описанную в главе 5 разработку

светодиодной ОМС для экспресс-анализа молока. Мотивацией к исследованию послужил существующий запрос на недорогой, компактный и портативный анализатор для определения жира и общего белка в натуральном молоке. Исходя из требований для анализа была выбрана область видимого и коротковолнового БИК-света (400–1100 нм), разработан тестовый набор образцов и проведены полносpekтральные измерения, которые показали работоспособность метода при значительном (превышающем природное) варьировании размеров жировых глобул. С использованием интервального отбора переменных был найден оптимальный набор светодиодов для построения ОМС.

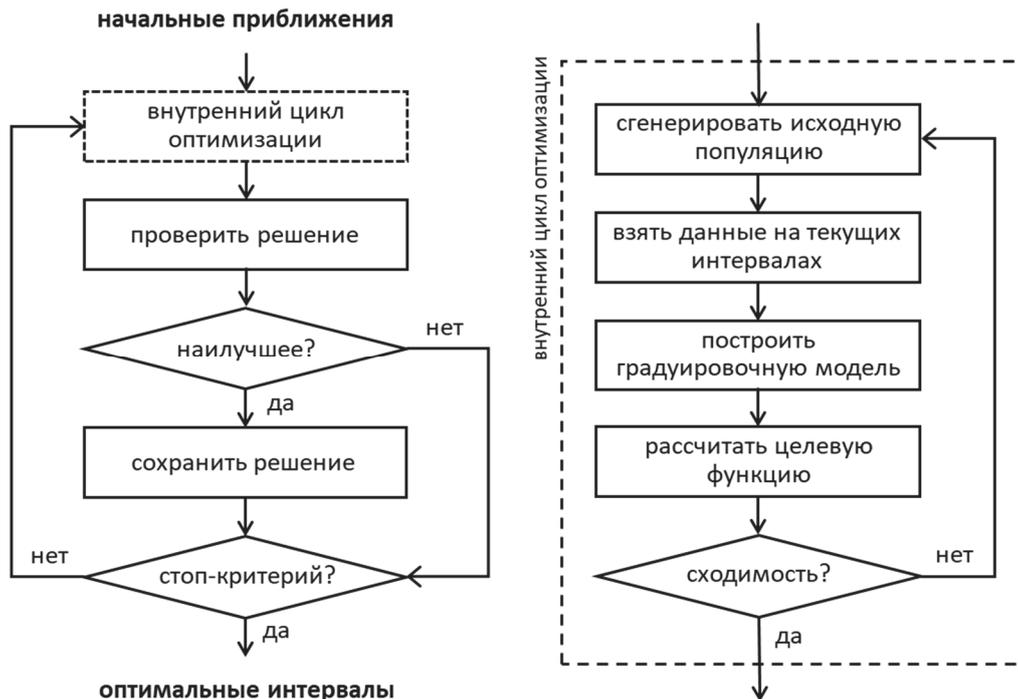


Рис. 2. Блок-схема генетического алгоритма для оптимизации каналов ОМС.

На следующем этапе разработки оптимизируются геометрия и интерфейс измерения (рис. 1), а также другие конструктивно варьируемые параметры каналов, такие как интенсивность излучения и частота импульса светодиода. При этом следует принимать во внимание физико-химические свойства образца: агрегатное состояние, гомогенность, мутность, сыпучесть, оптическую плотность, форму (в том числе доступный для измерения объём), характер поверхности и т. д. Оптимизация техники измерения – экспертная задача, требующая участия аналитика со знанием химии, физики и спектроскопии, а также методов анализа данных. Эта работа предполагает наличие работающего анализатора и проводится на втором этапе, целью которого является создание *прототипа* ОМС, удовлетворяющего требованиям. Исходная конфигурация прототипа создаётся на основании теории и математических моделей. Его дальнейшее пошаговое улучшение требует тестирования на специально разработанной стандартной серии образцов после каждого конструкционного изменения. Доработка и последующее тестирование прототипа происходит до тех пор, пока он не будет удовлетворять заданным требованиям. Важно, чтобы методика испытаний позволяла сравнивать модели прототипов между собой и с результатами полносpekтрального анализа.

В примере с молоком анализ на содержание жира и белка может проводиться в режиме пропускания или диффузного отражения. Испытания нескольких прототипов и геометрий измерения при помощи разработанного тестового набора показали работоспособность обоих режимов измерения и позволили определить оптимальную длину оптического пути.

На этапе создания прототипа необходимо также решить вопросы обеспечения требуемого качества данных, в частности, *прецизионности* (воспроизводимости) измерения. Она обеспечивается как технически, так и *нормированием* данных относительно образца сравнения (*эталона*) с целью представить их в единицах оптической плотности, наиболее подходящих для количественного анализа. Кроме того, нормирование минимизирует зависимость измерения от колебаний интенсивности источника и приборного дрейфа. Выбор эталонного образца часто представляет собой сложную задачу, например при онлайн-мониторинге процесса. В работе предложен новый подход, использующий внутреннее нормирование или *безэталонный анализ* (глава 5), который был успешно протестирован для определения жира и белка в молоке через зонд в режиме диффузного отражения.

На третьем этапе происходит преобразование разработанного прототипа в готовый к серийному производству анализатор. В ходе оптимизации материалы и конструкционные решения могут быть заменены на более подходящие для производства и эксплуатации, а также для получения более надёжной конструкции и снижения стоимости. Как и на втором этапе, улучшение промышленной модели состоит в циклическом тестировании каждой новой версии до достижения ею требуемого качества и цены с помощью тестового набора образцов. Так, в примере анализатора молока потребуется подобрать светодиоды надлежащего качества, а также материалы зонда, регламентированные для пищевых производств.

Для начала работы с ОМС (четвёртый этап) её необходимо оснастить *прогностической* (градуировочной или классификационной) моделью. В АКТП часто используется предварительная «быстрая» модель, менее точная, которая затем проходит дообучение на *исторических данных* в ходе использования анализатора. Предварительная модель может быть получена с использованием экономного планирования (дизайна) градуировочного эксперимента или же путём переноса лабораторной модели в новые условия. Этап заканчивается созданием полноценного аналитического устройства, оснащённого рабочей моделью, которая обеспечивает требуемую точность анализа.

Особенности данных ОМС могут влиять на выбор градуировочного метода и методов предобработки данных. Так, малое число переменных и ожидаемое (благодаря оптимизации) отсутствие корреляций между ними создаёт предпосылки для использования классического метода множественной линейной регрессии (МЛР) вместо распространённых сегодня проекционных алгоритмов хемометрики, таких как регрессия методом проекции на латентные структуры (ПЛС). МЛР на предварительно отобранных спектральных переменных даёт отличные результаты, а её преимуществом является простота и меньшая расчётная нагрузка, что важно для автономной работы. С другой стороны, малое число переменных делает неприменимыми многие методы предобработки данных, такие как спектральное сглаживание. При анализе временных серий это ограничение может быть

преодолено применением сглаживания и других алгоритмов не в традиционном аспекте – к спектральному вектору, а во временном домене, как показано в главе 5.

Из табл. 2 видно, что на первых четырёх этапах разработки ОМС регулярно производится сравнение версий анализатора между собой и с полноспектральным методом на (как правило) ограниченном наборе тестовых образцов. Для увеличения достоверности такого сравнения нами предложена *многоуровневая валидация* градуировочной модели ПП-сегментами (ППС) различного размера, соответствующими различным уровням экспериментальной иерархии. Такая иерархия должна быть заложена при планировании эксперимента, чтобы проверить разные факторы, например: прецизионность прибора (повторные измерения), неомогенность твёрдого образца (измерения в разных точках образца), вариабельность образцов (разные источники) и т. д. Показано, что сравнительный анализ погрешностей различных ППС между собой, а также со *СКОГ* и *СКО* проверки на независимом тестовом наборе (ПТН) – *СКОП*, позволяет намного лучше, чем единичные проверки, судить об устойчивости модели к будущим образцам, выявлять недостатки аналитического метода и оптимизировать параметры моделирования.

В ходе практического использования ОМС может нуждаться в поддержке многомерной модели, что и составляет содержание последнего, пятого этапа разработки. Поддержка модели ОМС, обеспечивающая сохранение требуемой точности анализа, может включать следующие элементы: самотестирование качества спектров относительно внутреннего или внешнего эталона, тестирование новых данных на соответствие модели, взятие контрольных проб и их лабораторный анализ с последующей оценкой отклонения прогноза от требований и продолжительные измерения с целью выявления нежелательных временных отклонений (наличия приборного дрейфа, роста шума, изменения формы сигнала). При необходимости может понадобиться дообучение или полная замена модели.

Заложенные в концепцию мультисенсорного подхода миниатюризация и снижение стоимости анализа (табл. 1) открывают возможности для широкого тиражирования устройств и их массового использования в распространённых приложениях, например для определения питательной ценности молока. Это создаёт необходимость, с одной стороны, обеспечивать множество систем, распространённых по всему миру, актуальной моделью, а с другой – возможность постоянного обновления этой универсальной модели с использованием данных, получаемых на местах отдельными работающими ОМС. Возможность построения глобальной модели и её переноса была протестирована на рассматриваемой здесь в качестве примера ОМС для анализа молока. Важную роль при этом сыграл тот же разработанный на первом этапе тестовый набор образцов.

В настоящей работе концепция *глобального моделирования*, предполагающая централизованную работу с данными распределённых анализаторов, была реализована в комплексе программ TPT-cloud, работающем на удалённом сервере («в облаке») через стандартный интернет-браузер и открытым широкому кругу пользователей по адресу [tptcloud.com](http://tptcloud.com). ПО осуществляет математическое обеспечение полного цикла создания и использования ОМС, позволяя проводить оптимизацию каналов ОМС, загружать данные из различных источников,

проводить предобработку данных, а также строить прогностические модели и сохранять их для практического использования.

### ГЛАВА 3. ПЛАНИРОВАНИЕ ГРАДУИРОВОЧНОГО ЭКСПЕРИМЕНТА

Точность анализа напрямую зависит от организации данных, взятых для построения и проверки конечной или промежуточных (активно используемых в разработке ОМС) прогностических моделей. Третья глава посвящена важнейшей, но не решённой в полной мере задаче планирования эксперимента (ПЭ) для количественного спектрального анализа смесей – построению градуировочных моделей для нескольких компонентов на одном и том же массиве измерений. Одно из наиболее важных отличий относится к значительно бóльшему, чем в традиционном ПЭ, числу необходимых *уровней* ( $l$ ), на которых происходит варьирование  $k$  градуируемых *факторов* – концентраций компонентов. Хорошо сбалансированный градуировочный набор должен состоять из достаточно большого числа образцов ( $N$ ), равномерно распределённых по  $k$ -мерному экспериментальному пространству факторов. Основной задачей при этом является получение наилучшей модели, то есть повышение точности последующего прогноза, причём оптимальный набор образцов должен быть предложен до эксперимента. Поэтому путь к построению «хорошей» градуировки лежит через снижение риска внесения различных ошибок, чего можно добиться, следуя систематически обобщённым и впервые сформулированным в данной работе требованиям.

Некоррелированность факторов. Попарные корреляции между факторами должны быть сведены к минимуму. Это требование имеет первостепенное значение, поскольку только так можно избежать опосредованной зависимости, когда градуировочная модель для одного из компонентов основана на его корреляции с другим, а не с сигналом анализатора.

Равномерность заполнения. Хорошо сбалансированный градуировочный набор должен быть достаточно представительным и состоять из множества образцов, равномерно распределённых по осям факторов. Следовательно, существует необходимость в достаточно большом количестве уровней планирования. Матрица дизайна  $C(N \times k)$  может включать десятки или сотни измерений, в зависимости от аналитической проблемы.

Покрытие экспериментального пространства. Регрессионная модель предназначена для прогноза на новых образцах, лежащих внутри выпуклой фигуры, образуемой обучающими образцами в пространстве факторов. В противном случае прогноз является экстраполяцией, и его достоверность не гарантирована. Поэтому одна из задач ПЭ – максимально полное покрытие экспериментального пространства образцами. Процент покрытия следует считать как отношение объёма выпуклого  $k$ -мерного многогранника, образуемого образцами, к полному объёму экспериментального пространства. То есть заполнение будет 100%-ным, если все вершины многогранника содержат образцы. Особенно негативно на качестве прогноза может сказаться незаполненность приграничных областей, примыкающих к вершинам экспериментального пространства при наличии *взаимодействия* между факторами, например при комплексообразовании между соответствующими им

компонентами.

Встроенная проверка. Хорошо спланированный градуировочный эксперимент должен включать предопределённый схемой (встроенный) проверочный набор образцов или предусматривать способ его создания в дальнейшем. Встроенный проверочный набор должен быть представительным по отношению к обучающему и, следовательно, быть в целом подобным ему. В то же время он не должен иметь слишком близких соседей-образцов из обучающего набора (худший случай – совпадение). Кроме того, образцы для проверки не должны занимать крайних позиций области покрытия у границ экспериментального пространства. Полезно иметь предусмотренную схемой ПЭ возможность построить регрессионную модель как для полного набора образцов, так и только для обучающего набора, исключив проверочные. Исключение проверочных образцов при этом не должно приводить к разбалансировке и значимому ухудшению модели. Несмотря на очевидную важность проблемы, в существующей на сегодня научной литературе не найдено методов ПЭ, сочетающих обучающий и проверочный наборы градуировочных образцов в одной схеме. Этот недостаток присущ даже классическому исчерпывающему полнофакторному дизайну, заполняющему образцами все уровни всех факторов.

Интерпретируемость. Схема расположения образцов в экспериментальном пространстве отражается в факторном пространстве многомерной градуировочной модели и может быть впоследствии проанализирована, например на графике счетов ПЛС-регрессии. Искажения, которые претерпевает схема ПЭ при переносе в пространство латентных переменных (ЛП), несут информацию о значимости факторов в модели, о наличии межфакторных корреляций и взаимодействий, нелинейностей и выбросов, а также о физическом смысле самих ЛП.

Дополнительные характеристики. Для анализа объектов, имеющих ожидаемый (природный, стандартный или целевой) химический состав, хорошо подходят схемы градуировочных ПЭ, построенные вокруг центральной точки. Образец ожидаемого состава ставится при этом в центр экспериментального плана, а остальные поочерёдно добавляются от середины к краям. В «центробежных» схемах при необходимости легко осуществить достраивание существующей модели новыми образцами для расширения границ экспериментального пространства, что позволяют далеко не все дизайны. Некоторые методы ПЭ (например, случайный разброс образцов) не могут быть однозначно описаны комбинацией значений  $N$ ,  $l$ ,  $k$ . Для воспроизведения эксперимента в этом случае необходимо сохранять полную матрицу концентраций. Немаловажным качеством дизайна является простота построения и использования схем. Вышеописанные дополнительные свойства градуировочных ПЭ не являются обязательными требованиями, но они влияют на практичность и распространённость метода.

В соответствии со сформулированными требованиями был предложен новый подход к планированию многокомпонентного градуировочного эксперимента, названный *диагональным дизайном* (ДД). Согласно ДД, образцы систематически размещаются вдоль диагоналей квадрата, куба или гиперкуба экспериментального пространства, изначально минимизируя взаимные корреляции компонентов и обеспечивая равномерность заполнения. ДД впервые предусматривает встроенный

проверочный набор и может быть реализован без применения компьютера.

Основным допущением ДД является ожидаемая в спектроскопии линейная зависимость аналитического сигнала от концентрации, некоторое отклонение от которой не является препятствием для практического применения метода. Факторы в ДД должны быть контролируемы, так что значения анализируемых концентраций можно произвольно варьировать. Дизайн многофакторного градуировочного эксперимента следует трём простым правилам:

- а) экспериментальное пространство является гиперкубом: интервалы всех факторов разбиваются на одинаковое число уровней;
- б) образцы равномерно распределяются по диагоналям гиперкуба;
- в) каждый уровень каждого фактора представлен одним и только одним образцом (условие латинского гиперкуба).

Для встроенного тестового набора действуют два дополнительных правила:

- г) проверочные образцы не должны занимать смежные уровни любой размерности экспериментального пространства;
- д) для проверки не используются крайние образцы на диагоналях.

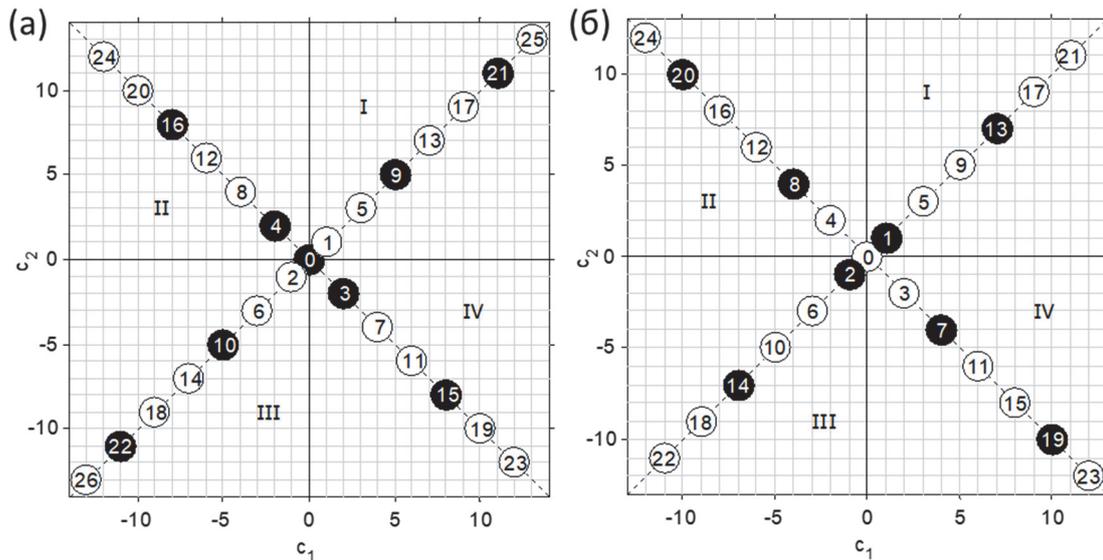


Рис. 3. Двухфакторные диагональные схемы с центральной точкой для: (а) 27-ми экспериментов с проверочным набором (черные круги), начинающимся с нулевого образца ( $d2_{0v0}^{27}$ ); и (б) 25-ти экспериментов с проверочным набором, начинающимся с образца №1 ( $d2_{0v1}^{25}$ ); римские цифры обозначают квадранты системы координат.

Наиболее важным на практике является случай одновременной градуировки двух компонентов смеси с центральной точкой (рис. 3) или без неё. Центральный образец, если он существует (его отсутствие не влияет на дальнейшее заполнение), всегда помещается в начало координат и получает №0. Идентификационный номер последующих добавляемых образцов инкрементно возрастает. Образцы добавляются от центра к периферии, следуя «правилу креста»: первый образец помещается в ближайшую диагональную позицию первого квадранта, а последующие нечётные элементы чередуются между *полудиагоналями* в квадрантах I и IV, всегда занимая следующую свободную позицию. После добавления нечётного образца его чётный «двойник» одновременно помещается в симметричное положение на соответствующей смежной полудиагонали в

квадранте II или III. Преимуществом предложенной диагональной схемы является практичность – двухкомпонентный эксперимент можно без труда распланировать на клетчатой бумаге. Используемые здесь условные координаты удобны для создания схемы, после чего они легко пересчитываются в концентрации.

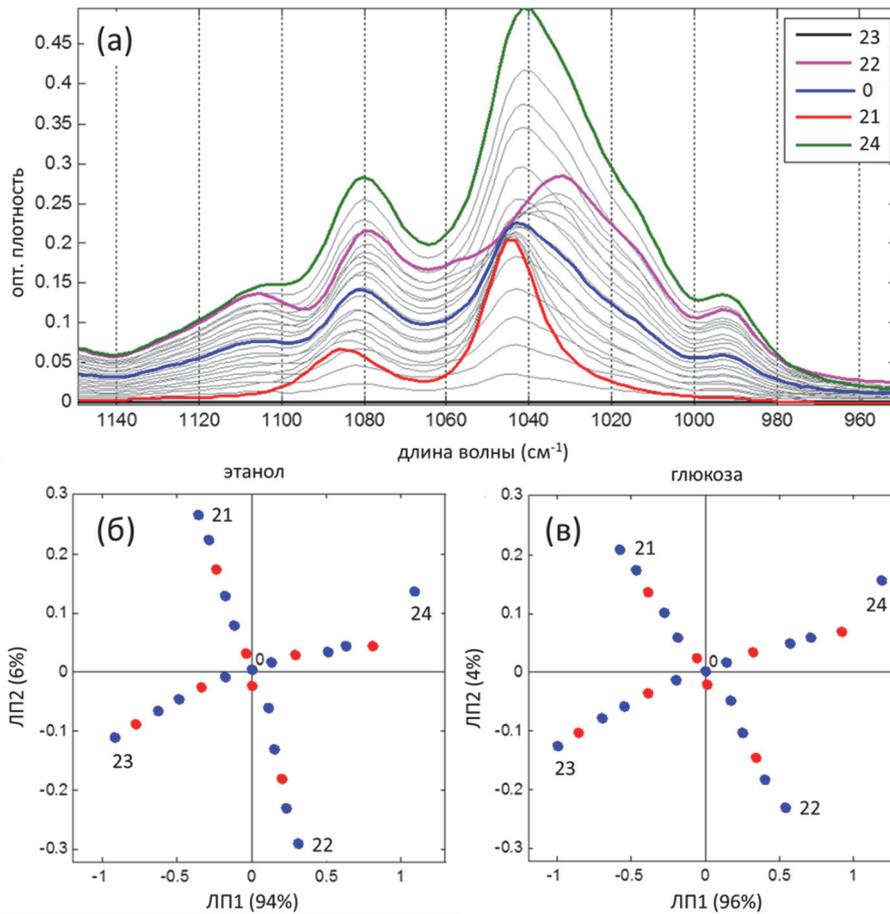


Рис. 4. Применение диагонального дизайна  $d2_{0v1}^{25}$  (из рис. 3 б, где  $c_1$  – убывающая концентрация глюкозы, а  $c_2$  – возрастающая концентрация этанола) для определения этанола и глюкозы в водной смеси по ИК-спектрам: (а) спектры; и графики ПЛС-счетов (б) этанола и (в) глюкозы на первых двух латентных переменных.

Двухкомпонентные диагональные схемы и их элементы были апробированы в работах автора и других исследователей. На рис. 4 представлены результаты одновременной градуировки этанола и глюкозы на серии ИК-спектров набора водных растворов компонентов, смешанных по схеме  $d2_{0v1}^{25}$  (рис. 3 б). Эта тестовая серия образцов использовалась для сравнения полноспектрального метода (рис. 4 а) и прототипов разрабатываемых ОМС. Было показано, что наличие встроенного тестового набора образцов в дополнение к полной перекрёстной проверке (ППП) на всём наборе прекрасно служит как для определения числа ЛП в ПЛС-регрессии, так и для сравнения методов анализа или моделей. Крестообразное расположение образцов легко прослеживается на графике ПЛС-счетов (рис. 4 б, в), облегчая

<sup>1</sup> Введено кодовое обозначение дизайна:  $dk_{DSVS}^N$ , где  $d$  означает диагональный дизайн;  $k$  – число факторов;  $N$  – число образцов;  $DS$  и  $VS$  – номера первого образца обучающего и проверочного (если есть) наборов.

интерпретацию, в частности, выявляет наличие выброса, наличие корреляции спектральных сигналов и возможную нелинейность отклика.

Вышеописанный алгоритм поочередного центростремительного заполнения диагоналей может быть обобщён для любой мерности  $k$  экспериментального пространства. Его наглядной геометрической иллюстрацией является Архимедова спираль в полярных координатах (рис. 5), при помощи которой можно без компьютера спланировать градуировочный эксперимент.

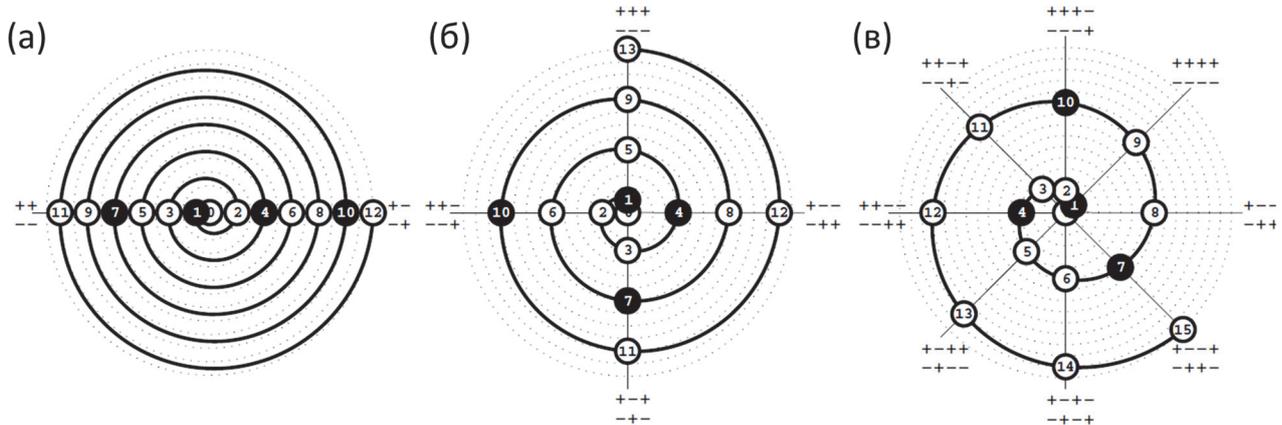


Рис. 5. Схема заполнения ДД с четырьмя парами проверочных образцов (черные круги) для: (а) двух, (б) трёх и (в) четырёх факторов.

Для иллюстрации алгоритма заполнения ДД рассмотрим трёхкомпонентную схему на рис. 5 б. Каждая ось, выходящая из центра координат, символизирует одну из четырёх ( $2^{k-1}$ ) диагоналей куба экспериментального пространства. Алгоритм оперирует полудиagonалями, которые идентифицируются единичными векторами направления, указывающими на соответствующие вершины. Векторы направления обозначены чередующимися знаками «+» и «-» у конца соответствующей оси на рис. 5. Например,  $\frac{+-+}{-+-}$  на рис. 5 б обозначает две половины диагонали, соединяющей вершины куба, указываемые векторами  $(1,-1,1)$  и  $(-1,1,-1)$ . Центральный образец №0 ставится в начало координат. Каждая последующая пронумерованная позиция вдоль разворачивающейся спирали (круги на рис. 5) определяет заполняемую диагональ, а значит, центрально-симметричную пару расположенных на ней экспериментов. Условные координаты этих экспериментов получаются умножением порядкового номера текущей спиральной позиции на два соответствующих ей противоположных вектора направления. Так, центральный элемент получает координаты  $(0,0,0)$ , переход к позиции 1 добавляет точки  $(1,1,1)$  и  $(-1,-1,-1)$ , позиция 2 генерирует  $(-2,2,-2)$  и  $(2,-2,2)$  и т. д. Итоговая трёхмерная схема ДД для 27-ми образцов представлена на рис. 6 при помощи попарных проекционных плоскостей.

Для выбора подмножества проверочных образцов также существует простое эмпирическое правило с использованием спиральной схемы. Первая пара проверочных образцов определяется самой схемой дизайна (позиция 1 на рис. 5 б). Далее каждая третья позиция вдоль развивающейся спирали формирует пару проверочных образцов, удовлетворяющих вышеизложенному требованию (г).

Двух- и трёхкомпонентные градуировки являются наиболее важными на практике. Дальнейшее обобщение ДД для четырёх и более факторов осложняется

потерей инвариантности заполнения, то есть различные порядки следования диагоналей в алгоритме приводят к различным схемам. Поэтому в работе предложен алгоритм поиска оптимальной последовательности диагоналей в схеме заполнения. Для создания эффективных дизайнов градуировочного эксперимента с количеством компонентов 4 и выше в работе также предложены расширения ДД, в частности связанные с отказом от латинского гиперкуба.

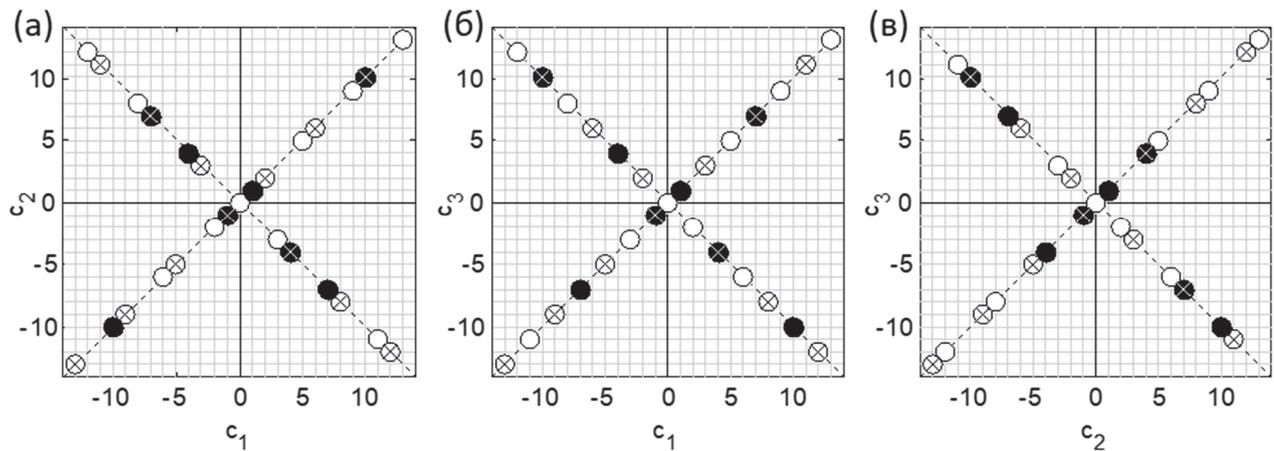


Рис. 6. Диагональная схема для трёх факторов с 27-ю образцами, с центральным образцом и проверочным подмножеством (чёрные круги), начинающимся с образца №1 ( $d3_{0v1}^{27}$ ). В каждой двухфакторной проекции образцы, имеющие отрицательные значения третьего (скрытого) фактора, отмечены крестом.

Теоретические принципы построения обучающего и проверочного наборов для многокомпонентной градуировки, а также разработанные схемы ДД были успешно применены при разработке ОМС для ряда приложений, в частности, для определения суммарных жира и белка в молоке и онлайн-мониторинга различных процессов в АКТП (глава 5). Читатель может разработать необходимую диагональную схему градуировки для любого числа компонентов, используя данную в Приложении А диссертации программу.

#### ГЛАВА 4. ОМС В АНАЛИТИЧЕСКОМ КОНТРОЛЕ ТЕХНОЛОГИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ

Аналитический контроль технологических процессов является важным разделом современной аналитической химии. Исследования этой научной области охватывают широкий диапазон различных процессов – от кинетики лабораторного синтеза до промышленных производств и экологического мониторинга. Сегодня АКТП быстро развивается, давая импульс исследованиям в области спектрального анализа и обработки многомерных данных. **Четвёртая глава** посвящена теории разработки и применения ОМС в АКТП. Предложена и систематически разработана методологическая концепция *траектории* процесса в пространстве аналитических переменных, и даны рекомендации по её использованию для решения задач мониторинга, контроля и оптимизации процессов. В частности, сформулирована методология цикла разработки спектральных методов анализа процессов, и систематизированы пути решения его основных задач.

Траектория существует в пространстве переменных, выбранных аналитиком для отображения хода процесса. В этом смысле траектория является проекцией

всего процесса как сложного явления на выбранное пространство. Можно определить бесконечное число возможных пространств, и результирующие траектории одного и того же процесса могут разительно отличаться. Необходимый набор переменных формирует *аналитическое пространство* процесса и определяется в зависимости от поставленной аналитической задачи. Схематическое изображение траектории в аналитическом пространстве представлено на рис. 7. В дальнейшем изложении схема будет использоваться для иллюстрации и обсуждения основных свойств траектории.

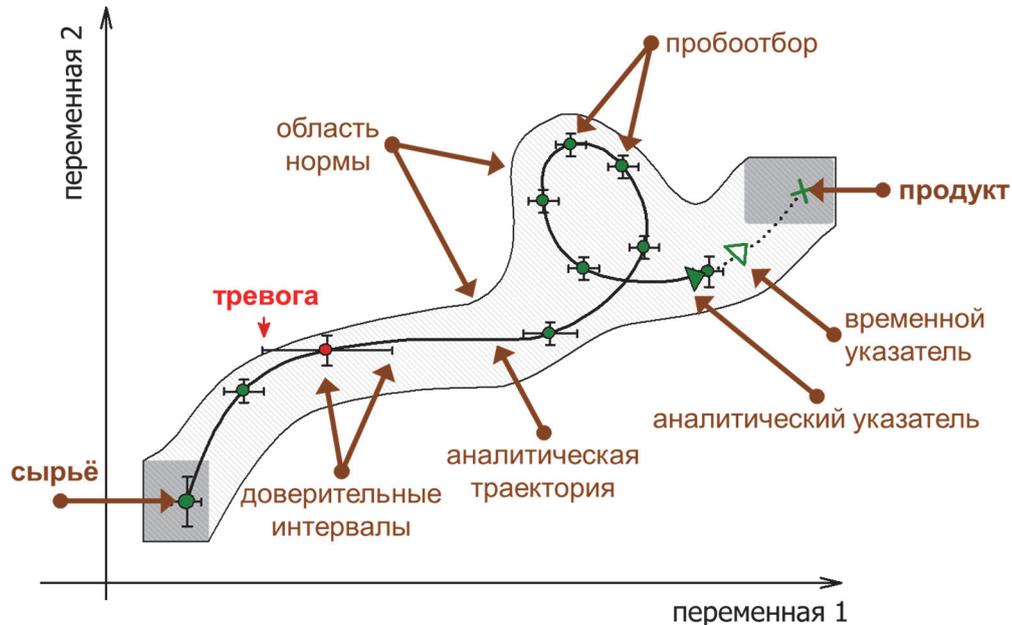


Рис. 7. Схематическое изображение траектории процесса: пройденная (сплошная линия) и прогнозируемая будущая (точечная линия) траектории, точки пробоотбора с оценкой погрешности (зелёные круги), аналитический (зелёный треугольник) и временной (полый треугольник) указатели, область нормального хода процесса (заштрихована), области допустимого качества сырья и продукта (серые прямоугольники).

Будучи естественным атрибутом всех видов процессов, многомерная траектория представляет собой удобный инструмент для систематического рассмотрения различных аспектов АКТП. Любые задачи аналитического контроля процессов можно рассматривать с точки зрения регистрации, преобразования и последующего использования соответствующих траекторий. Практические примеры траекторий процесса представлены на рис. 8.

Анализ процесса представлен циклической диаграммой на рис. 9. Эта диаграмма разбита на три сектора, объединяющих действия до, в ходе и после окончания процесса (перед следующим циклом). Цикличность – важная концепция, отражающая необходимость эффективного использования уже накопленного (в виде данных и моделей) опыта. Схема предназначена для помощи в разработке методов АКТП с использованием ОМС. Накоплению данных предшествует выбор оптических сенсорных каналов – физических переменных аналитического пространства, в котором будет происходить сбор первичных данных о процессе. Главным требованием к набору каналов является их способность регистрировать данные, необходимые для решения поставленной аналитической задачи. Первоначальный набор сенсорных каналов может быть избыточен. В качестве

первого прототипа в разработке ОМС часто используется процесс-спектрометр. Соответственно задаче подбираются режим и интерфейс измерения, образец сравнения и условия сбора данных (глава 2). При повторных прохождениях цикла на рис. 9 конструкция ОМС (набор сенсоров) и параметры сбора данных могут быть оптимизированы на основе полученного опыта для достижения оптимальной с точки зрения приложения конфигурации оптических каналов системы.

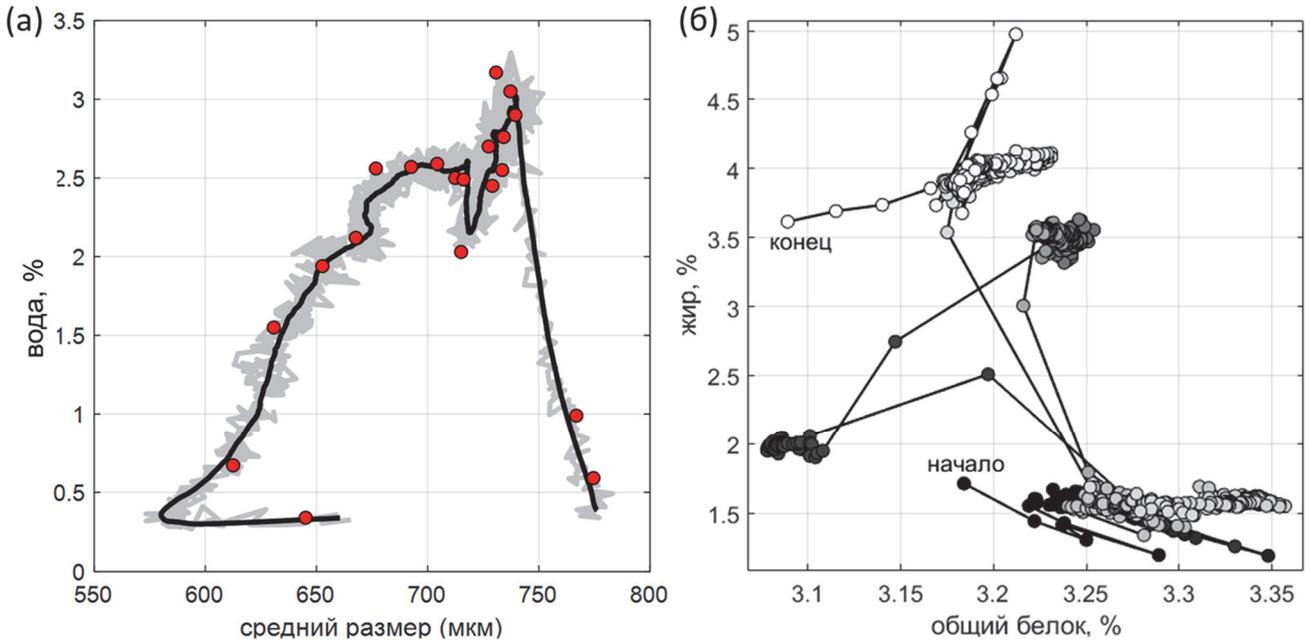


Рис. 8. Примеры двумерных траекторий онлайн-прогноза: (а) процесс покрытия пеллет; исходные (серая линия) и сглаженные (черная линия) траектории, а также референтные измерения (круги); и (б) процесс производства молока в координатах массовой доли жира и общего белка; градиент серого цвета показывает время процесса.

Благодаря использованию методов хемометрики, появляется возможность использования виртуальных переменных – результатов прогноза с использованием градуировочной (дискриминационной или иной) модели, построенной на уже собранных данных. На этом этапе, как правило, происходит сжатие аналитического пространства с применением регрессионных методов и отбора переменных.

В ходе процесса собранные исходные данные при необходимости подвергаются предобработке и используются для визуализации траектории при помощи ранее созданной модели. Для разрешения и визуализации траектории из многомерных (в том числе спектральных) данных могут быть использованы практически любые проекционные методы: метод главных компонент (МГК), ПЛС-регрессия или автомодельный метод разделения кривых (МРК). Визуализация траектории, прежде всего, нужна для выполнения основной задачи – мониторинга процесса. Результирующая траектория в процессе её развития по ходу процесса подлежит непрерывному анализу – визуальному анализу со стороны оператора процесса или автоматическому анализу при помощи ПО с целью своевременного обнаружения ситуации «тревога». Эта ситуация означает выход процесса за рамки нормального протекания (рис. 7) и требует управляющих действий для её устранения. Цикл «воздействие на процесс – анализ траектории» повторяется до полного устранения проблемы (петля на рис. 9).

После окончания процесса полученные данные становятся историческими и

могут быть использованы для создания новой модели или дообучения ранее созданной. Исторические данные могут также использоваться для разведочного анализа с целью углублённого понимания, а в конечном счёте – улучшения аналитического метода и даже самого технологического процесса. Перед началом каждого нового цикла анализа ОМС может быть улучшена как технически – за счёт дальнейшей оптимизации оптической конфигурации каналов, так и с точки зрения используемого аналитического пространства – выбором новых физических и виртуальных переменных. Действенность улучшения должна быть тщательно протестирована с использованием стандартного тестового набора образцов и соответствующих подходов, например многоуровневой валидации (глава 2).

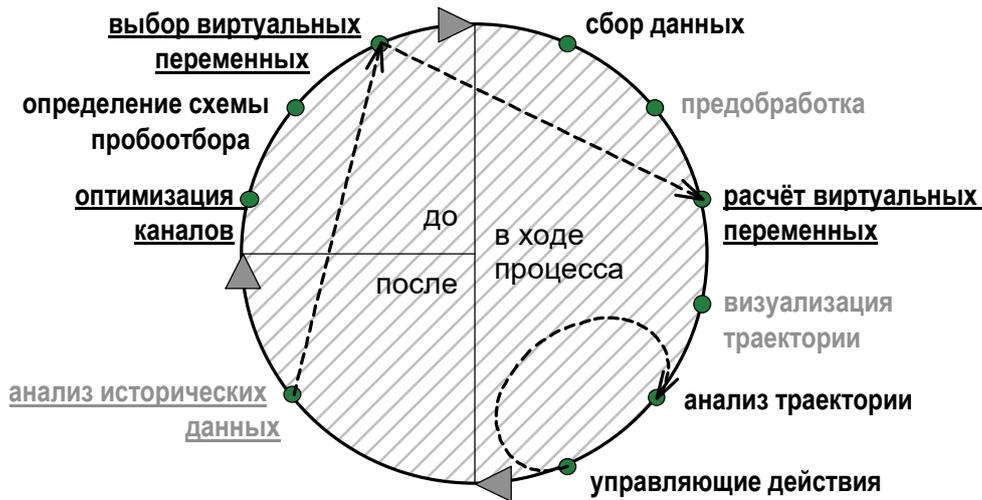


Рис. 9. Обобщённая схема анализа процессов: опциональные действия обозначены серым шрифтом; подчеркнутый шрифт – действия с применением хемометрики.

Понятие траектории очень полезно при обсуждении анализа процесса в рамках АКТП. Обычно выделяют следующие цели АКТП: мониторинг, контроль, понимание и оптимизация процесса. Каждая из этих целей включает ряд определённых практических задач, решаемых с использованием ОМС. Табл. 3 описывает цели, задачи и решения в терминах аналитического пространства и анализа многомерной траектории процесса.

Современные оптические анализаторы – процесс-спектрометры и ОМС – важнейшие инструменты АКТП. Их разработка и внедрение в производство являются ключевым условием решения главной задачи – непрерывного мониторинга процессов в реальном времени. Постоянно растёт число объектов мониторинга, что переводит контроль процессов на новый качественный уровень. Усиление аналитического контроля на производстве за счёт повсеместного применения онлайн-измерений и достигаемое таким образом более глубокое понимание технологических процессов служат повышению качества продукции.

Таблица 3. Цели и задачи, решаемые в АКТП.

Цель	Задача	Решение
Мониторинг	проверка качества сырья/ продукции	<i>сигнализировать о выходе начальной/ конечной точки траектории за пределы допустимой области</i>
	обеспечение нормального хода процесса	<i>обеспечить визуализацию процесса; сигнализировать о выходе траектории за пределы допустимой области</i>
	определение конечной точки процесса	<i>сигнализировать о достижении траекторией предопределённых критериев окончания процесса</i>
	выпуск продукции в реальном времени	<i>анализировать траекторию в аналитическом пространстве, включающем все критические параметры качества, минимизировать отставание анализа (аналитического указателя)</i>
Контроль	реактивный контроль на события (обратная связь)	<i>возвращать отклонившуюся траекторию в допустимую область в ответ на сигнал «тревога»</i>
	проактивный контроль – прогноз конечного состояния (прямая связь)	<i>прогнозировать траекторию с текущего положения аналитического указателя до конечной точки; при ожидаемом выходе за допустимую область – скорректировать ход процесса</i>
Понимание	учёт технических рисков	<i>исследовать траекторию для изучения закономерностей процесса и связи аналитических переменных с событиями</i>
	учёт аналитических рисков	<i>использовать тщательно разработанное аналитическое пространство</i>
Оптимизация	снижение стоимости	<i>проектировать процесс с более короткой траекторией</i>
	повышение качества продукции	<i>оптимизировать аналитическое пространство, сузить допустимую область за счёт повышения точности траектории, повысить управляемость процесса через изменяемые параметры</i>

## ГЛАВА 5. ПРИМЕРЫ РАЗРАБОТКИ И ПРИМЕНЕНИЯ ОМС

В пятой главе собраны иллюстративные примеры разработки и практического применения ОМС и соответствующих новых или улучшенных аналитических методик в различных практических областях: пищевом и фармацевтическом производствах, биотехнологии, медицинской диагностике и экологии. Представленные системы находятся на разных стадиях разработки (табл. 2), следующей принципу упрощения полноспектрального метода путём оптимизации под выбранное приложение. Основой оптимизации при этом служат предварительные измерения на лабораторном или процесс-спектрометре.

Новый оптический метод анализа молока на содержание жира и общего белка, базирующийся на спектрально наблюдаемом рассеянии света в области 400–

1100 нм, был положен в основу разработки светодиодной ОМС. Предпосылкой точного количественного определения коллоидных компонентов натурального (негомогенизированного) молока является способность спектрального метода в сочетании с хемометрическим анализом данных различать низкоселективные спектральные профили рассеяния частицами разных видов и размеров: мицеллами белка (преимущественно 80–200 нм) и глобулами жира (1–15 мкм). Для обоснования метода была проведена серия градуировочных экспериментов с искусственными образцами молока, приготовленными в соответствии с принципами, изложенными в главе 3, в том числе с применением ДД. Для учёта естественной вариации размеров жировых глобул каждый образец анализировался как в исходном состоянии, так и после пошаговой ультразвуковой гомогенизации. Анализ полноспектральных данных (рис. 10 а) лабораторного прототипа и разведочный факторный анализ ПЛС-моделей показал принципиальную возможность точного определения жира и общего белка (табл. 4) в натуральном молоке в присутствии вариабельности размеров частиц, о чём свидетельствует разделение по степени гомогенизации на рис. 10 б.

Таблица 4. Статистика многоуровневой валидации градуировочных ПЛС-моделей для различных прототипов ОМС в анализе молока на содержание жира и общего белка.

	Метод	ОК <sup>а</sup>	ЛП <sup>б</sup>	Среднеквадратичное отклонение			
				Град.	ППП	ППС	ПТН
Жир	Полноспектральный <sup>в</sup>	401	5	0.089	0.098	0.102	0.103
	СД ОМС пропускание <sup>г</sup>	7	5	0.088	0.095	0.099	0.090
	СД ОМС дифф. отр. (безэтал.) <sup>д</sup>	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 дифф. отр. (безэтал.)	7	5	0.065	0.071	0.073	0.072

*Примечания:* <sup>а</sup> Число оптических каналов; <sup>б</sup> число ЛП в ПЛС-модели; <sup>в</sup> измерение диодно-матричным спектрометром на пропускание в кювете с длиной оптического пути 4 мм; <sup>г</sup> расчёт светодиодной (СД) ОМС на пропускание; оптимальные СД выбраны из базы данных (максимум испускания, нм): 400, 430, 450, 507, 831, 850 и 905; <sup>д</sup> расчёт светодиодных ОМС для пространственно-разрешённого измерения в режиме диффузного отражения; оптимальные параметры расчётных СД (максимум/ширина на полувысоте, нм) на разных каналах составили: 704/32, 973/54 (С<sub>2</sub>); 597/24, 616/26, 941/50 (С<sub>3</sub>); 516/20, 736/34, 852/42, 899/46 (С<sub>5</sub>) для жира и 489/18, 876/44 (С<sub>1</sub>), 419/14, 697/30 (С<sub>4</sub>), 490/18, 588/24 (С<sub>5</sub>), 439/16 (С<sub>6</sub>) для анализатора общего белка.

Для исходного полноспектрального метода, реализованного на основе лабораторного диодно-матричного спектрометра, были построены глобальные градуировочные модели на более, чем 1000 образцов, собранных в течение года в Самарской области и прилегающих регионах. СКО определения как жира, так и белка составили при этом около 0.1% при диапазонах содержания жира 1.55–4.97% и белка 2.27–4.25%. Показана возможность переноса модели на другой спектрометр того же типа методом коррекции наклона и отсечения без существенной потери точности. Первый прототип ОМС был построен на базе трёх светодиодов в видимой области, попеременно подсвечивающих образцы молока, помещённые в чашку Петри, через подведённый снизу световод. Детектирование осуществлялось при

помощи цифровой камеры, фотографирующей диффузные пятна света на поверхности образцов. Градуировочные модели, построенные на признаках полученных изображений, показали принципиальную применимость светодиодной ОМС для определения жира и общего белка в натуральном молоке.

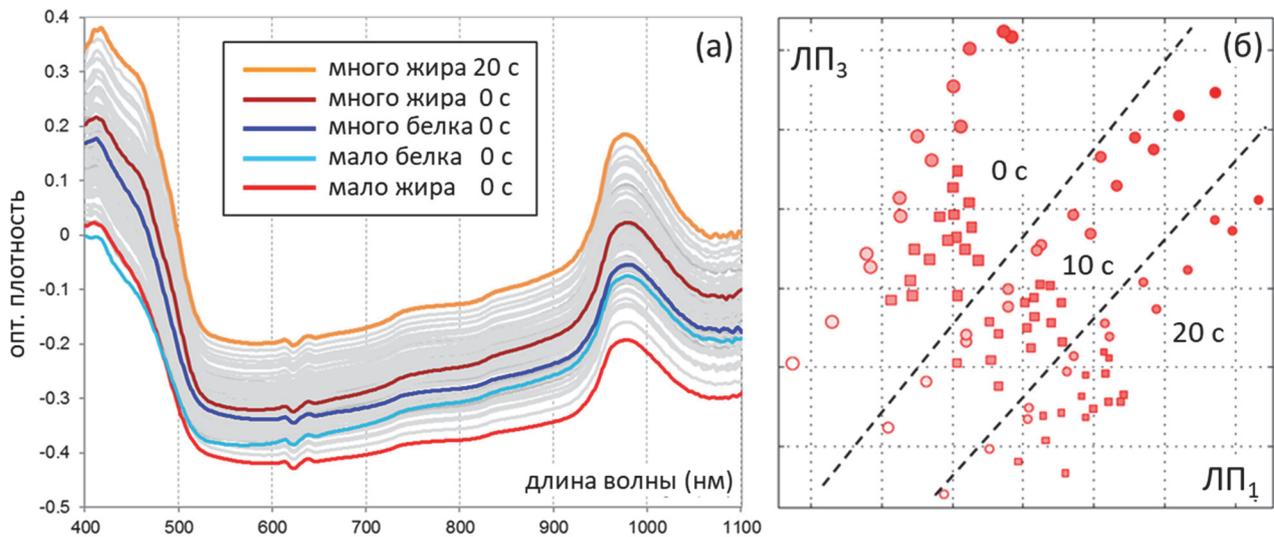


Рис. 10. (а) Спектры 96 измерений градуировочных образцов (серые линии) с выделенными цветом характерными образцами при различном времени гомогенизации; и (б) их представление на графике счетов ЛП<sub>1</sub>–ЛП<sub>3</sub> ПЛС-модели для жира.

Насыщенность цвета соответствует концентрации жира, а размер символа – степени гомогенизации образца; круги обозначают образцы с преимущественным варьированием жира, а квадраты – белка.

При помощи алгоритма оптимизации оптических каналов (глава 2) на данных полноспектрального эксперимента была рассчитана конфигурация светодиодной ОМС на пропускание для одновременного определения жира и белка. Система, включающая 7 светодиодов на выбранных длинах волн (табл. 4, СД ОМС пропускание), не уступает исходному методу в точности.

В отдельном полноспектральном эксперименте (рис. 11) была показана эффективность применения пространственного разрешения в дополнение к спектральному для увеличения точности анализа молока в режиме диффузного отражения. Детектирование спектров на различном расстоянии от источника света осуществлялось при помощи зонда, имеющего линейку из 8-ми световодных каналов. При анализе данных использовался предложенный нами безэталонный метод – в качестве внутреннего спектра сравнения применялся один из каналов зонда.

Расчёт светодиодной ОМС проводился на дополненных пространственно-разрешённых данных, где все каналы одного измерения соединены в один спектр (рис. 12). Каждый пространственный канал при этом имеет собственный оптимальный набор СД-источников (изобретение запатентовано). ОМС для анализа молока, работающие в режиме диффузного отражения, просты в обслуживании и хорошо подходят для полевого и онлайн-анализа. Необходимость использования световодов означает более слабые, чем в анализе на пропускание, интенсивности сигналов. Однако метод показал практически ту же точность (табл. 4), что

объясняется позитивным эффектом пространственного разрешения в сочетании с оптимизацией каналов, а также безэталонным измерением, повышающим прецизионность анализа.

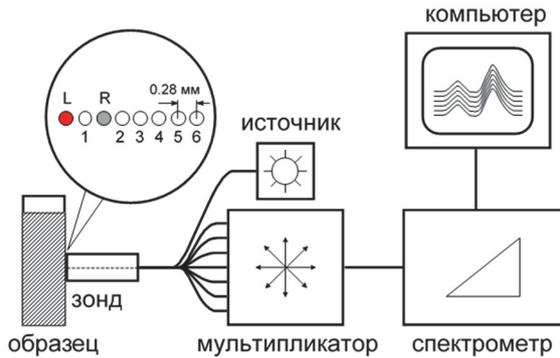


Рис. 11. Экспериментальная установка для пространственно-разрешённых спектроскопических измерений. Расположение каналов на рабочей поверхности зонда обозначено цифрами от 1 до 6; L и R – каналы освещения и сравнения соответственно.

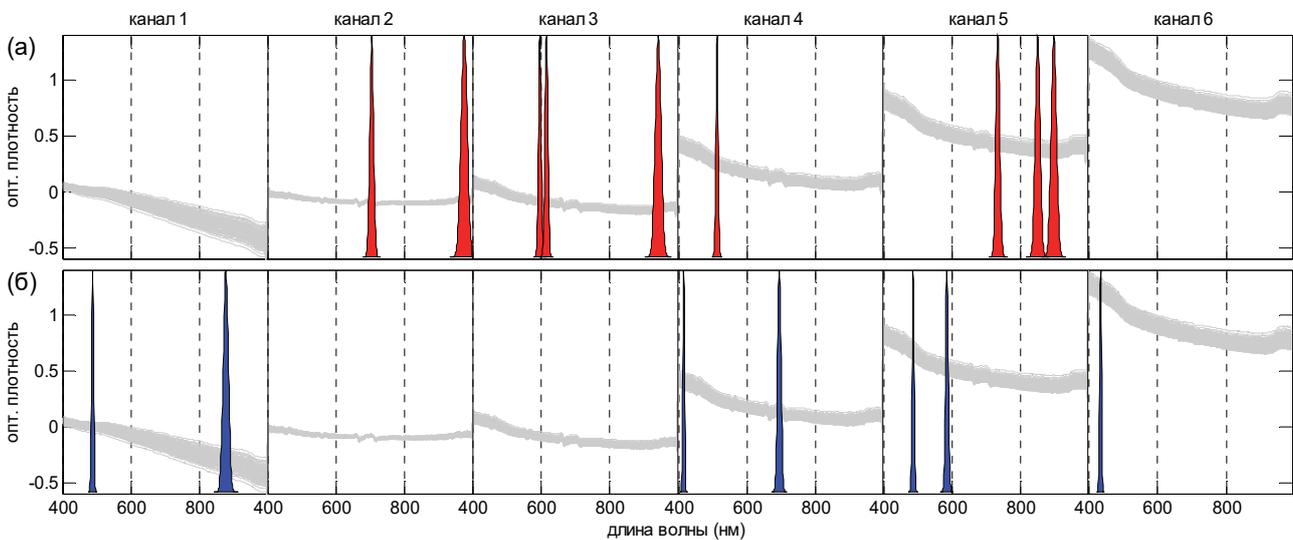


Рис. 12. Расчетная конфигурация светодиодной ОМС с пространственным разрешением для анализа молока на содержание: (а) жира и (б) общего белка; исходные спектры (серые линии) и спектры испускания светодиодов соответствующих ОМС.

Другой пример практической разработки ОМС представлен задачей онлайн-мониторинга качества твёрдых фармацевтических форм, а именно содержания остаточной воды, концентрации активного фармацевтического ингредиента (АФИ), толщины слоя защитного полимерного покрытия и растворимости готового препарата. В качестве основного полноспектрального метода использовался диодно-матричный процесс-спектрометр в БИК-области, оснащённый зондом диффузного отражения, погруженным в среду процесса.

Одной из проблем онлайн-анализа фармацевтических порошков (в том числе гранулята) является недостаточная точность определения воды из-за высокой турбулентности процесса сушки в псевдооживленном слое, ведущей к сильным вариациям общей спектральной интенсивности. В работе показано, что традиционно применяемая для устранения этого эффекта математическая предобработка спектров (так называемая коррекция рассеяния) одновременно устраняет полезную спектральную информацию, связанную с зависимостью рассеяния света от влажности порошка. Эта зависимость проявляется в том, что

даже спектральные длины волн, не принадлежащие полосам поглощения воды, имеют высокую корреляцию с массовой долей воды в грануляте (рис. 13 а).

Для получения максимальной точности определения воды моделирование проводилось на представительном наборе спланированных экспериментальных данных (25 загрузок процесса, 16303 онлайн-спектра, 301 референтный образец). Для сохранения в данных всей дисперсии, коррелирующей с содержанием воды, удаление стохастических вариаций спектральных интенсивностей было произведено сглаживанием вдоль временной оси методом скользящего среднего. Такая предобработка позволяет существенно улучшить качество данных, избежав потери информации из-за применения коррекции рассеяния. Использование спланированного градуировочного эксперимента в сочетании с временным сглаживанием позволило снизить *СКОП* определения %H<sub>2</sub>O (г/ 100 г) с обычных 0.3% до 0.1% в широком диапазоне концентраций (рис. 13 б).

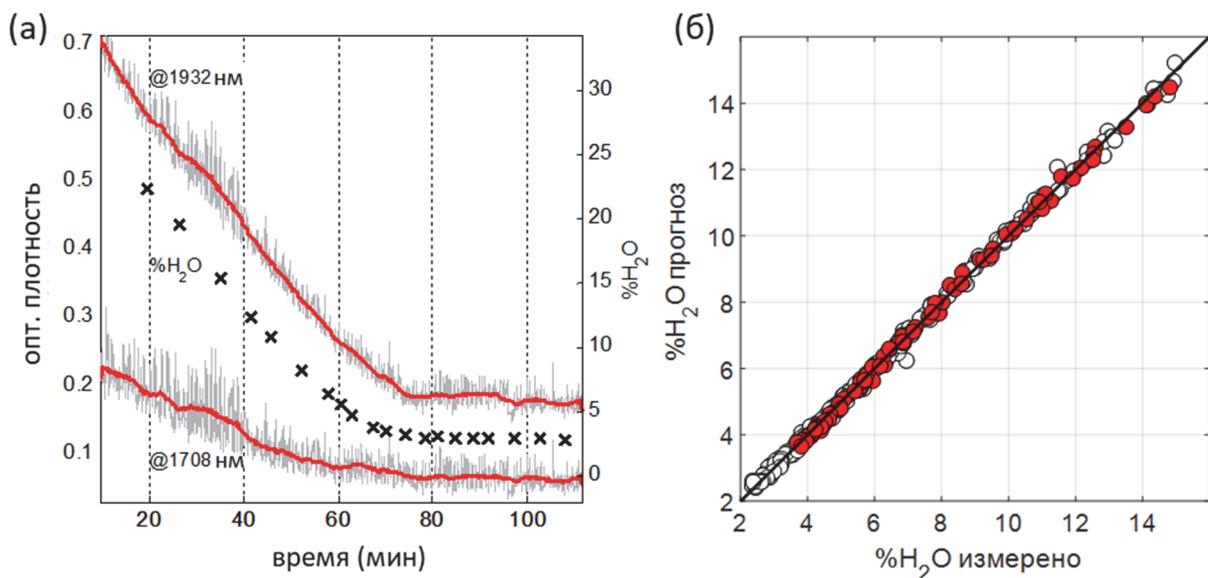


Рис. 13. Онлайн-определение остаточной воды в ходе процесса сушки гранулята: (а) временные зависимости интенсивностей исходных (серая линия) и сглаженных (красная линия) спектральных данных на выбранных длинах волн, а также референтных значений %H<sub>2</sub>O (кресты); и (б) график «введено-найдено» ПЛС-градуировки на сглаженных данных; образцы обучающего и проверочного наборов обозначены полыми и залитыми символами соответственно. Использовано временное сглаживание данных скользящим средним с шириной окна (а) 47 и (б) 15 точек.

Ещё один пример, иллюстрирующий эффективность временного сглаживания, относится к анализу данных ОМС низкого разрешения для узкой спектральной области. Система была установлена в производственную линию для онлайн-мониторинга массовой доли воды в порошкообразной пищевой добавке (состав не разглашается по требованию производителя). Данные подвержены сильному шуму, не устранимому спектральным сглаживанием из-за недостаточного количества переменных (рис. 14). Градуировка осложнена неомогенностью продукта и перепадами его плотности в потоке. Разведочный МГК-анализ не выявил полезной внутренней структуры исходных данных. Однако после сглаживания переменных во временном домене МГК-нагрузки показали спектральные черты, характерные для поглощения воды (ГК2 на рис. 14 б), что

свидетельствует о возможности её количественного определения. При этом ГК1, по всей видимости, отражает наблюдаемые перепады спектрального фона, реагирующего на плотность потока порошка. В приведённом примере применённая предобработка данных сыграла решающую роль в обосновании работоспособности метода.

Другим процессом, требующим онлайн-контроля, является покрытие пеллет защитной полимерной оболочкой, обеспечивающей замедленное высвобождение АФИ в пищеварительном тракте пациента (так называемая целевая доставка). В первой серии экспериментов была показана целесообразность сочетания онлайн-методов БИК-спектроскопии и спектроскопии комбинационного рассеяния для получения информативной траектории процесса, включающей основные факторы качества производимых пеллет: количество (толщин соответствующих слоёв покрытия) нанесённых АФИ и защитного покрытия, а также режима влажности, поддерживаемого в ходе их напыления. Объединённые данные методов хорошо подходят для разведочного анализа, в частности для МРК, дающего углублённое понимание закономерностей процесса. Градуировочная ПЛС-модель для содержания воды, построенная на объединённых данных, даёт более высокую точность прогноза, чем каждый метод в отдельности. Подобная синергия отсутствует при определении толщины полимерного покрытия, где БИК-спектроскопия показала наилучший результат.

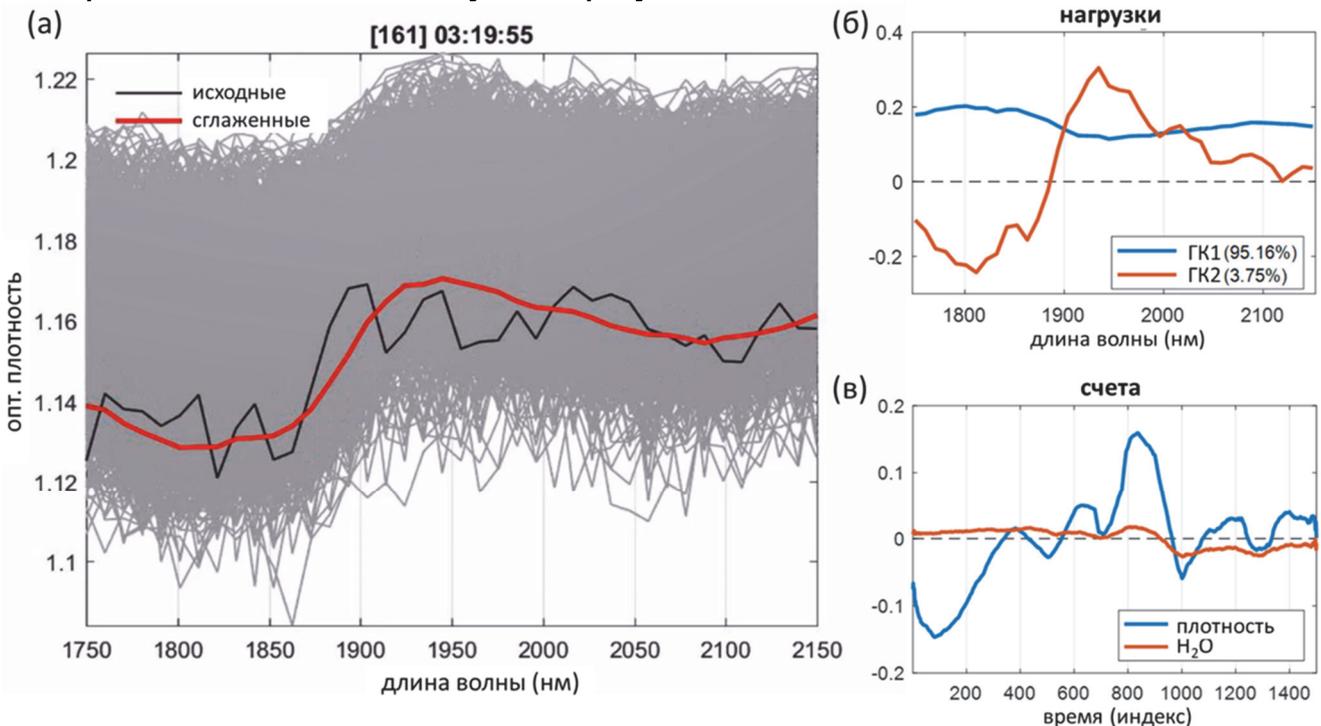


Рис. 14. (а) Спектральные данные процесса: все (серые линии), исходный спектр с индексом 161 (чёрный) и спектр 161 после сглаживания данных во временном домене методом скользящего среднего с шириной окна 101 точка (красный); (б) МГК-нагрузки; и (в) МГК-счета, полученные для сглаженных данных.

Отдельной задачей в анализе процессов изготовления пеллет и разработке соответствующих ОМС является прогнозирование профиля высвобождения АФИ пеллет из наблюдаемых в ходе процесса БИК-спектров (концепция «прямой связи», табл. 3). Кинетика растворения определяет качество производимых пеллет, и её

онлайн-мониторинг является реализацией важнейшей задачи АКТП – выпуска в реальном времени. Спланированный эксперимент включал 12 загрузок процесса с двумя видами материала покрытия и различными условиями проведения. Тесты растворимости отобранных из среды процесса проб пеллет на разной стадии готовности показали, что доля высвобожденного АФИ  $\varphi$  от времени  $t$  независимо от материала и толщины покрытия хорошо описываются уравнением с двумя константами  $m$  и  $k$ , сходным с кинетикой автокатализа, где  $m$  отвечает за скорость высвобождения (наклон), а  $k$  отражает индукционный период (задержку):

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

Исследование показало, что параметр  $m$  определяется только материалом покрытия и может быть рассчитан из данных соответствующих загрузок с использованием метода последовательной Байесовой оценки, согласно которому данные отдельных загрузок обрабатываются одна за другой, а оценки, полученные нелинейной аппроксимацией предыдущей загрузки, используются как априорная информация для следующей. Другая константа  $k$  тесно связана с толщиной нанесённого покрытия (спектрально наблюдаемую через общую массу нанесенного материала) и следовательно, может быть определена с помощью градуировки на БИК-спектрах процесса. Валидация с использованием отдельных загрузок (рис. 15) доказала эффективность метода для практического онлайн-прогноза профилей растворимости, а полученные результаты дают ценную информацию для дальнейшей разработки ОМС и реализации выпуска в реальном времени.

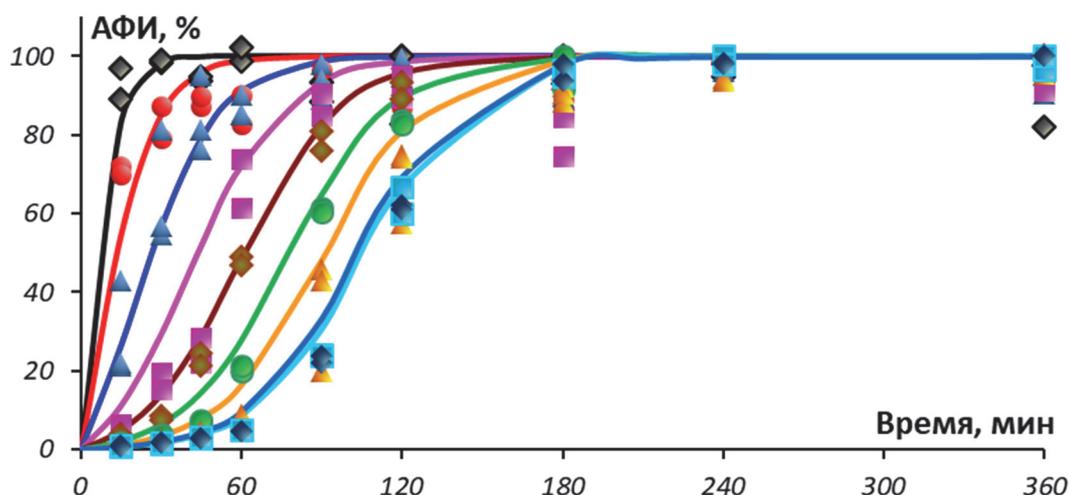


Рис. 15. Данные теста растворимости проб (символы) и онлайн-прогноз (линии) высвобождения АФИ для проверочной загрузки Y5 процесса покрытия пеллет.

В отдельном эксперименте была показана возможность определения толщины покрытия пеллет через их средний размер при помощи анализа цифровых изображений проб, отобранных из среды процесса. Метод может стать основой ОМС для экспресс-анализа «у линии» или доработан до онлайн-метода.

Третий пример иллюстрирует разработку разных типов ОМС для мониторинга биотехнологического процесса ферментации дрожжей *S. cerevisiae* на основе методов ИК-, БИК- и флуоресцентной спектроскопии. При создании мультисенсорного ИК-анализатора для определения концентраций этанола,

глюкозы и фруктозы при помощи онлайн-измерения в режиме нарушенного полного внутреннего отражения использовались два типа НПВО-зондов на основе поликристаллического ИК-проводящего волокна (ПИК) с различными НПВО-элементами: алмазным (DATR) и недорогой сменной ПИК-петлёй (LATR). В ОМС были также опробованы две спектрометрические технологии: разработанный в исследовании дифракционный спектрометр с пиродетектором PYREOS (GrS) и настраиваемый интерферометр типа Fabry-Pérot (FPI). В качестве рабочей была выбрана спектральная область «отпечатков пальцев»  $1150\text{--}950\text{ см}^{-1}$ , содержащая отчётливые полосы поглощения исследуемых компонентов.

Таблица 5. Статистика многоуровневой валидации градуировочных ПЛС-моделей для определения этанола, глюкозы и фруктозы по спектрам тестовых образцов, снятых различными прототипами ИК-ОМС.

Набор/ Аналит	Спектральный метод	Зонд	ЛП <sup>а</sup>	СКО			
				Град.	ППП	ПТН <sup>б</sup>	
EG-набор	этанол	FTIR <sup>в</sup>	DATR <sup>г</sup>	2	4.55	5.79	5.10
		GrS <sup>д</sup>	DATR	2	5.18	6.67	5.63
		GrS	LATR <sup>е</sup>	2	7.76	10.58	8.34
		FPI <sup>ж</sup>	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

Примечания: <sup>а</sup> число латентных переменных в ПЛС-модели; <sup>б</sup> тестовый набор по ДД (рис. 3 б); <sup>в</sup> Фурье-ИК спектрометр Matrix MF (полносpekтральный метод); <sup>г</sup> НПВО-зонд с алмазным рабочим элементом; <sup>д</sup> прототип спектрометра на основе дифракционной решётки с пироэлектрическим детектором; <sup>е</sup> НПВО зонд с рабочим элементом в виде сменной петли из поликристаллического волокна; <sup>ж</sup> настраиваемый спектрометр-интерферометр Fabry-Pérot.

В разработке использовался изложенный в главе 2 подход, основанный на упрощении эталонного полносpekтрального метода (FTIR-DATR) путём замены спектрометра или зонда. Три прототипа ОМС были разработаны и охарактеризованы на тестовых наборах образцов из 25-ти попарных смесей «этанол-глюкоза» (EG) и «фруктоза-глюкоза» (FG), смешанных по схеме  $d2_{0v1}^{25}$  ДД (рис. 3 б). ИК-спектры полносpekтрального метода для системы «этанол-глюкоза» приведены на рис. 4 а. Хотя переход от Фурье-спектрометра к GrS или FPI, а также замена алмазного зонда на недорогой и легко тиражируемый LATR связаны с потерей спектрального разрешения и качества сигнала, многомерные модели сохраняют точность (табл. 5), практически приемлемую для ряда приложений мониторинга процессов, например в пищевой промышленности.

Работоспособность системы GrS-LATR была подтверждена испытаниями в среде процесса ферментации в лабораторном биореакторе.

Таким образом, хеометрический анализ данных в значительной степени компенсирует понижение селективности при разработке ОМС. Рассмотренные результаты убедительно показывают принципиальную возможность создания оптических мультисенсорных систем в ИК-области для анализа среды биотехнологического процесса на содержание этанола, глюкозы и фруктозы в типичных для ферментации концентрациях. Способность к независимому определению различных углеводов даёт 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*. Одной из проблем простого и двумерного (2D) спектрального флуориметрического анализа подобных сред является частое наложение слабых сигналов биофлуорофоров на полосу возбуждающего излучения, особенно если сигнал флуоресценции слаб и проявляется на фоне шума. Акцент исследования был сделан на преодолении этих эффектов средствами эксперимента и хеометрического анализа результирующих многомерных данных.

В первом примере был показан позитивный эффект присутствия в биореакторе дополнительного источника БИК-излучения от одноканального сенсора биомассы по рассеянию света. Наличие в наблюдаемых онлайн-спектрах дополнительной полосы с максимумом на 870 нм заметно улучшает точность прогноза биомассы по сравнению с использованием областей сигналов только флуоресценции или только БИК-сенсора по отдельности. Объяснение было найдено с использованием МРК, показавшего, что 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 в ходе процесса были собраны 39 спектров возбуждения-эмиссии (СВЭ), включающих спектры флуоресценции на 24-х длинах волн возбуждения. Из-за сильного доминирования полосы возбуждающего излучения в спектрах исходные данные процесса плохо пригодны для традиционного факторного анализа, а предобработка деструктивна для слабого сигнала флуоресценции. Поэтому для анализа данных был разработан новый, основанный на МРК алгоритм, позволяющий разрешить как траекторию процесса, так и чистые двумерные СВЭ отдельных флуорофоров.

Проведённые испытания различных оптических спектральных методов в 4-х процессах ферментации дрожжей *S. cerevisiae* показали перспективность развития 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.

ИК-системы на основе современных детекторов способны при помощи хеометрики избирательно и с хорошей точностью определять этанол и различные углеводы, а флуориметрия – содержание биомассы и оксигенацию среды, то есть

методы могут быть объединены для построения информативного аналитического пространства и траектории процесса (глава 3).

Ещё одной важнейшей областью практического приложения ОМС является медицинская диагностика. В проведённой серии исследований были впервые разработаны прототипы оптических диагностических анализаторов для определения границы опухоли при раке почки у человека (разрешение этической комиссии EA1/134/12 клиники «Шаритэ», г. 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 испытаны два прототипа А и В светодиодной ОМС на основе БИК-спектроскопии (рис. 16). Работа системы основана на быстром попеременном облучении образца на нескольких длинах волн, а диффузно отражённый свет измеряется фотодиодным детектором. Для анализа были выбраны 4 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 (глава 2). Предварительный анализ полноспектральных БИК-данных показал обоснованность такого набора. Целью исследования было экспериментальное подтверждение принципиальной возможности распознавания предложенным методом патологически изменённой биоткани через спектрально детектируемые обобщённые химические (содержание воды, липидов, гликогена и других маркеров рака без их количественного определения) и морфологические характеристики при небольшом количестве доступных клинических образцов.

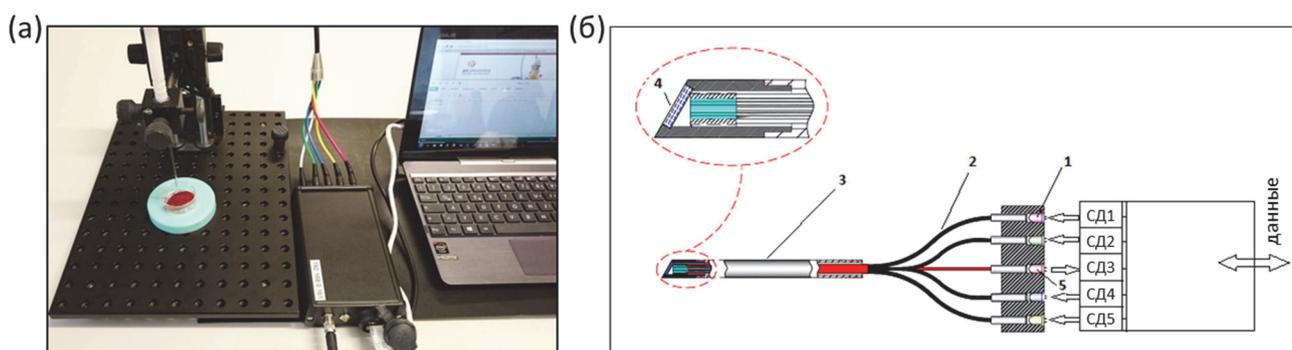


Рис. 16. (а) Экспериментальная установка и (б) схема конструкции улучшенного прототипа В светодиодной ОМС: 1 – светодиоды, 2 – оптоволоконные кабели, 3 – трубка из нержавеющей стали, 4 – сапфировое окно (зонд прототипа А имел прямоугольную форму и не имел защитного окна).

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 (ДА) 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 ППС указывают на общую пригодность светодиодных БИК-ОМС для распознавания опухоли (табл. 6) и целесообразность их дальнейшей разработки. Основной проблемой остаётся недостаточная чувствительность, вызванная большим разнообразием ткани раковых образцов, что может быть преодолено использованием 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.

Таблица 6. Статистика ППС-ДА для диагностики рака почки светодиодной ОМС.

Набор данных	Градуировка <sup>а</sup>							ППС <sup>б</sup>						
	ИП <sup>в</sup>	ЛП <sup>г</sup>	ИО <sup>д</sup>	ЛО <sup>е</sup>	Ч% <sup>ж</sup>	%С <sup>з</sup>	%Т <sup>и</sup>	ИП	ЛП	ИО	ЛО	%Ч	%С	%Т
A33 <sup>к</sup>	19	1	11	2	91	92	91	18	1	11	3	86	92	88
B170 <sup>л</sup>	62	5	70	33	65	93	78	59	7	68	36	64	92	75
B140 <sup>м</sup>	64	3	67	6	91	96	94	63	3	67	7	90	96	93

Примечания: <sup>а</sup> все модели построены для двух ЛП; <sup>б</sup> перекрёстная проверка сегментами, образованными отдельными позициями измерения; <sup>в</sup> истинно положительные (результаты) <sup>г</sup> ложно положительные; <sup>д</sup> истинно отрицательные; <sup>е</sup> ложно отрицательные; <sup>ж</sup> чувствительность  $\%Ч=100 \cdot ИП/(ИП+ЛО)$ ; <sup>з</sup> селективность  $\%С=100 \cdot ИО/(ЛП+ИО)$ ; <sup>и</sup> точность  $\%Т=100 \cdot (ИП+ИО)/(ИП+ЛП+ИО+ЛО)$ ; <sup>к</sup> полные данные прототипа А; <sup>л</sup> полные данные прототипа В; <sup>м</sup> данные прототипа В после удаления выбросов: одного образца и двух позиций измерения.

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 на 473 нм и регистрируемые через зонд диффузного отражения) снимались в одних и тех же размеченных позициях (всего 31 точка на 8-ми доступных образцах). Результирующий набор данных включал 92 пары спектров, которые затем анализировались как отдельно, так и совместно путём 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<sup>-1</sup>, а спектры флуоресценции – до области наблюдаемого сигнала 490–680 нм. Для поиска оптимального решения использовался комбинаторный подход, тестирующий все наилучшие методы предобработки отдельных спектральных блоков и их всевозможные комбинации при совместном анализе данных. Для сравнения использованы наилучшие результаты каждого из трёх методов, выбранные на основании многоуровневой валидации (глава 2). Разведочный анализ показал полное разделение классов «рак» и «норма» только для комбинированных данных (рис. 17 а, в, д). Примечательно, что модели как для отдельных, так и для комбинированных данных потребовали лишь две ЛП. Сохранение простоты модели при дополнении данных – признак комплементарности объединяемых блоков.

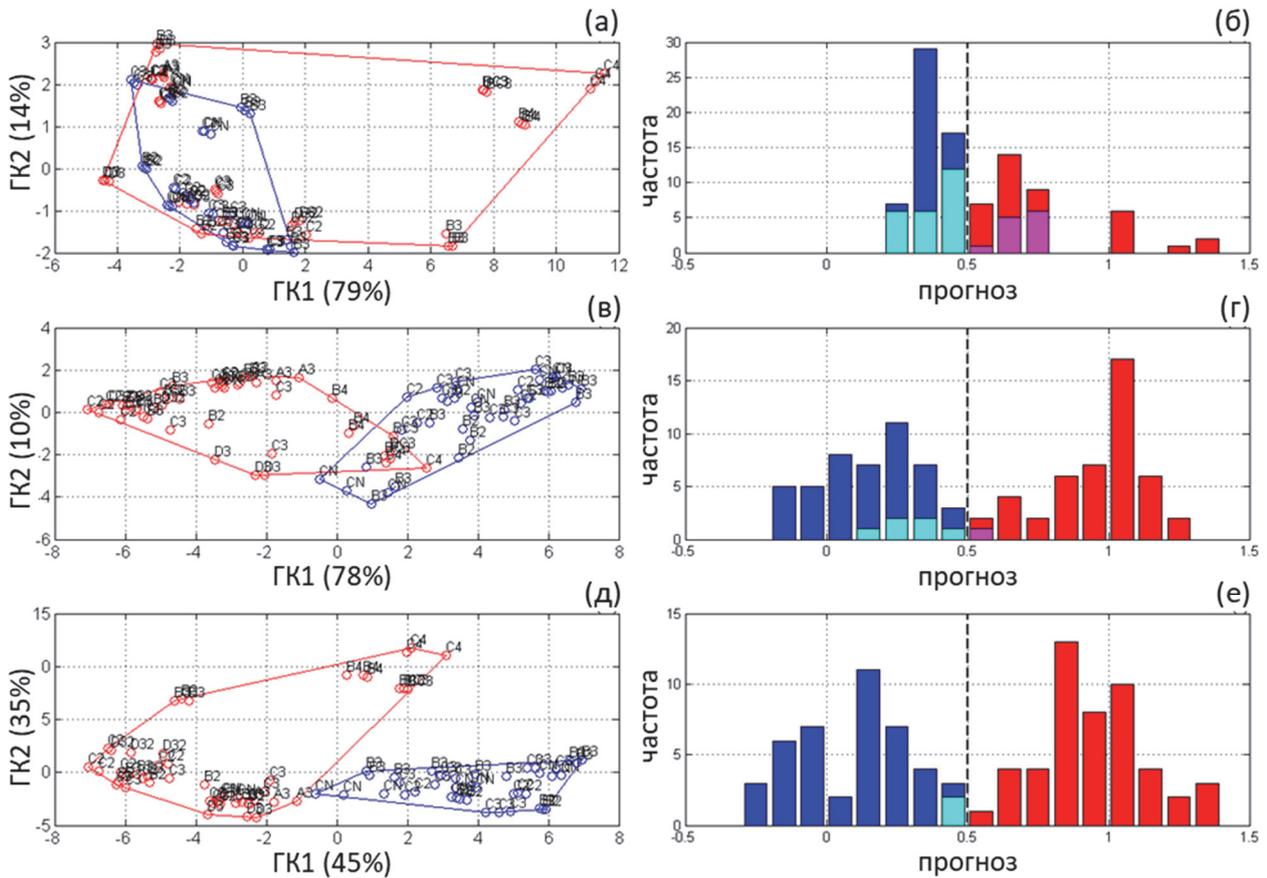


Рис. 17. (а, в, д) Графики МГК-счетов и (б, г, е) гистограммы прогнозов для ПЛС-ДА моделей (ППС по позициям измерения). Использованные данные: (а, б) спектры флуоресценции, (в, г) ИК-спектры и (д, е) объединённые данные. На (а, в, д) красный и синий цвета обозначают опухоль и здоровую ткань соответственно, а метки указывают позиции измерения. На (б, г, е) синий, голубой, красный и пурпурный цвета обозначают *ИО*, *ЛО*, *ИП* и *ЛП* результат соответственно (см. примечания к табл. 6).

В ПЛС-ДА анализе (рис. 17 б, г, е) флуориметрия показывает более низкую дискриминирующую способность, чем ИК-спектроскопия: их лучшие точности  $\%T$  по результатам ППС соответственно составили 61 и 92. В последнем случае неверная классификация представлена преимущественно нежелательными ложно отрицательными результатами, то есть нераспознанным раком (рис. 17 г). Объединение спектров флуоресценции со второй производной ИК-спектров с последующей предобработкой методом стандартизации нормировкой вариации ведёт к снижению ложных классификаций до двух ( $\%T=98$ , см. рис. 17 е), то есть объединение имеет синергетический эффект. Это позволяет предположить, что рассмотренные методы отвечают за различные биомаркеры, причём из-за малой глубины проникновения ИК-спектроскопия преимущественно «работает» на клеточном уровне, в то время как флуоресцентный сигнал может приходить с глубины нескольких мм, 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-спектрометр может быть заменён ОМС. Регистрация спектров флуоресценции также может быть существенно упрощена.

Заключительный практический пример рассматривает разработку экспресс-метода и ОМС для экологического мониторинга почв с целью определения общих углеводородов нефти (ОУН) на основе ИК-измерения через НПВО-зонд. Предварительный анализ ИК-спектров спланированной серии 57-ми 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  $4000\text{--}1700\text{ см}^{-1}$  и оптимальный для неё НПВО-зонд на основе халькогенидного ИК-волокна с рабочим кристаллическим элементом  $\text{ZrO}_2$ .

Градуировочная серия загрязнённых образцов была приготовлена путём добавления нефти месторождения «Майорское» (Оренбургская обл.) и воды как основного природного фактора, влияющего на измерение, к 100 г искусственного образца почвогрунта, по составу близкому к распространённому в Самарской обл. При измерениях зонд приводился в плотный контакт с таблеткой образца с полным погружением в неё кристалла. Обучающий набор из 25-ти образцов следовал диагональной схеме  $d2_{0v1}^{25}$  (рис. 3 б), в которой оба компонента варьировались в диапазоне 1–13%. На этом наборе были построены градуировочные модели для ОУН и  $\% \text{H}_2\text{O}$  (г/ 100 г). Наилучшая точность моделей была достигнута при использовании метода интервальной оптимизации (глава 2) с использованием 5-ти трёхточечных интервалов с усреднением без предобработки для ОУН и 4-х индивидуальных переменных после применения методов предобработки соответствующих данных, найденных оптимальными. Значения *СКОП* для ПТН соответственно составили 1.1% для ОУН и 0.6% для воды при трёх ЛП.

Основной экспериментальной проблемой метода является низкая общая интенсивность спектров более сухих образцов и плохая прецизионность измерения, что вообще характерно для НПВО-анализа твёрдых 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  $4000\text{--}1700\text{ см}^{-1}$  через оптоволоконный НПВО-зонд. Дальнейшее повышение точности метода потребует создания улучшенного интерфейса измерения.

Таким образом, в главе 5 на большом экспериментальном материале показана принципиальная возможность перехода от полноспектрального измерения к ОМС с минимальной потерей точности анализа или без неё. Важную роль в достижении желаемого результата играет использование изложенных в главах 2–4 настоящей диссертационной работы принципов разработки оптических мультисенсорных систем, а именно: ПЭ, правильный выбор спектрального метода и геометрии измерения, разведочный анализ данных для углублённого понимания объектов и методов анализа, математическая оптимизация оптических каналов будущего сенсора, а также максимально полное использование содержащейся в данных информации на этапе моделирования.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа закладывает научные основы создания специализированных оптических анализаторов низкой селективности – оптических мультисенсорных систем, представляющих собой новое направление развития аналитической спектроскопии. Благодаря своим потребительским качествам, таким как миниатюрность, портативность, автономность, возможность использования 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 практических областях повышает уровень аналитического контроля многих важных аспектов человеческой деятельности.

Успешная разработка оптических мультисенсорных систем требует решения целого ряда научных и технических задач, рассмотренных в настоящей работе: оптимизации спектрального анализатора под приложение, обучения и проверки математических моделей, аналитического контроля процессов и других. Предложена общая методология разработки ОМС и практические решения для её отдельных стадий, подкреплённые большим числом реальных примеров.

Отдельную ценность с научной точки зрения представляют положения, которые могут применяться и в других областях химии. К ним относятся: предложенные принципы планирования многокомпонентного градуировочного эксперимента, концепция траектории в аналитическом контроле процессов, а также новые подходы многомерного анализа низкоселективных спектральных данных.

Результаты работы представляют большую практическую важность в решении разнообразных задач разработки, совершенствования и эффективного использования ОМС для полевого или экспресс-анализа и онлайн-мониторинга различных объектов и сред. С повышением востребованности химического анализа роль научного подхода к разработке мультисенсорных систем будет возрастать.

## ВЫВОДЫ

- 1) Формализован подход к созданию ОМС как специализированных анализаторов низкой селективности, сформулированы основные этапы разработки и решаемые задачи, предложены отдельные решения, облегчающие разработку и повышающие точность анализа. Как альтернатива общепринятому экспертному подходу к конфигурации ОМС предложена математическая оптимизация каналов системы для конкретного практического приложения на предварительно полученных полноспектральных данных спланированного эксперимента. Разработан ускоренный оптимизационный алгоритм, позволяющий повысить точность результирующего анализатора путём включения в расчёт большего числа параметров и имеющий независимую ценность как обобщённый интервальный отбор переменных в хемометрике. Разработан метод многоуровневой валидации для более достоверного сравнения анализаторов и их прогностических моделей с использованием небольшого числа тестовых образцов.

- 2) Разработан централизованный подход к математическому обеспечению полного цикла создания ОМС – от оптимизации каналов до построения рабочих моделей и их практического использования. Подход реализован «в облаке» в комплексе программ «ТРТ cloud» для хранения и анализа многомерных данных и хемометрических моделей с возможностью их глобального использования распределёнными ОМС, а также перманентного обучения на новых данных, поставляемых работающими анализаторами.
- 3) Систематизированы базовые требования к набору образцов для построения с минимальными затратами точных градуировочных моделей для определения нескольких концентраций (или обобщённых показателей состава) из одного аналитического измерения, спектрального или ОМС. С учётом сформулированных требований разработано новое семейство схем, получившее название диагонального дизайна, имеющего преимущества перед известными в теории планирования эксперимента подходами, такие как наличие встроенных проверочных образцов, простота и интерпретируемость результатов. Эффективность диагонального дизайна доказана на примерах разработки ОМС для определения питательной ценности молока, для мониторинга процесса ферментации, а также ИК-ОМС и методики определения общих углеводов нефти в почвах с различной влажностью.
- 4) Предложена и систематически разработана концепция траектории в пространстве аналитических переменных – методологический инструмент, упрощающий решение задач аналитического контроля и оптимизации технологических процессов. Сформулированы основные свойства траектории процесса и даны практические рекомендации по её использованию в АКТП для непрерывного сбора спектральных данных, их анализа, а также для разработки онлайн-методов определения индивидуальных компонентов и обобщённых показателей качества производимой продукции, в том числе с использованием мультисенсорного подхода.
- 5) Разработан ряд оптических мультисенсорных систем с улучшенными, по сравнению с известными аналогами, метрологическими характеристиками для количественного и качественного полевого, экспресс- и онлайн-анализа, в том числе при определении различных обобщённых показателей химического состава. Разработана ОМС для экспресс-анализа молока на содержание жира и общего белка, обеспечивающая сравнимую с существующими полноспектральными ИК- и БИК-методами точность. Разработаны подходы к созданию и отдельные прототипы ИК-ОМС для мониторинга состава среды (глюкоза, фруктоза, этанол) в процессах ферментации в биотехнологическом производстве, а также определения суммарного содержания углеводов нефти и нефтепродуктов в целях экомониторинга почв. Разработаны прототипы для смежных с химическим анализом сфер биомедицинской диагностики (спектрального распознавания границы опухоли при оперативном лечении рака почки) и онлайн-контроля качества материалов (спектральный анализ процессов производства твёрдых фармацевтических форм для мониторинга содержания воды, толщины защитного покрытия и кинетики высвобождения лекарства).

**ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ РАБОТЫ ИЗЛОЖЕНЫ В  
СЛЕДУЮЩИХ ПУБЛИКАЦИЯХ:**

**Статьи, опубликованные в рецензируемых научных журналах,  
индексируемых в Web of Science™, Scopus®, а также включенных в  
перечень Минобрнауки России**

1. Surkova A., **Bogomolov A.**, Legin A., Kirsanov D. Calibration transfer for LED-based optical multisensor systems. // ACS Sensors. 2020. V. 5. P. 2587–2595. (Импакт-фактор 2019 7.372)
2. Galyanin V., Belikova V., Belikov V., **Bogomolov A.** Emission band width approximation of light-emitting diodes in the region 350–2100 nm. // Sensors and Actuators B: Chemical. 2017. V. 252. P. 773–776. (Импакт-фактор 2019 7.290)
3. **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. // Sensors and Actuators B: Chemical. 2015. V. 221. P. 1601–1610. (Импакт-фактор 2019 7.290)
4. 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. // Sensors and Actuators B: Chemical. 2015. V. 218. P.97–104. (Импакт-фактор 2019 7.290)
5. 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 Chemistry. 2016. V. 203. P. 190–198. (Импакт-фактор 2019 6.810)
6. **Bogomolov A.**, Dietrich S., Boldrini B., Kessler R.W. Quantitative determination of fat and total protein in milk based on visible light scatter. // Food Chemistry. 2012. V. 134. P. 412–418. (Импакт-фактор 2019 6.810)
7. Ermakov V.V., **Bogomolov A.**, Bykov D.E. Oil sludge depository assessment using multivariate data analysis. // Journal of Environmental Management. 2012. V. 105. P. 144–151. (Импакт-фактор 2019 6.243)
8. **Bogomolov A.** Diagonal designs for a multi-component calibration experiment. // Analytica Chimica Acta. 2017. V. 951. P. 46–57. (Импакт-фактор 2019 6.237)
9. Bogomolov A., McBrien M. Mutual peak matching in a series of HPLC/DAD mixture analyses. // Analytica Chimica Acta. 2003. V. 490. P. 41–58. (Импакт-фактор 2019 6.237)
10. **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. 563–572. (Импакт-фактор 2019 5.597)
11. 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. 144–152. (Импакт-фактор 2019 5.597)
12. 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. 222–229. (Импакт-фактор 2019 4.382)

13. 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. // *The Analyst*. 2011. V. 136. P. 4830–4838. (Импакт-фактор 2019 4.079)
14. **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). art. no. 1914. (Импакт-фактор 2019 4.019)
15. **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). art. no. 2548. (Импакт-фактор 2019 4.019)
16. 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. // *Microchemical Journal*. 2019. V. 149. art. no. 104012. (Импакт-фактор 2019 3.801)
17. **Bogomolov A.**, Mannhardt J., Heinzerling O. Accuracy improvement of in-line near-infrared spectroscopic moisture monitoring in a fluidized bed drying process. // *Frontiers in Chemistry*. 2018. V. 6. art. no. 388. (Импакт-фактор 2019 3.532)
18. **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. // *Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems*. 2013. V. 126. P. 129–139. (Импакт-фактор 2019 3.374)
19. **Bogomolov A.** Multivariate process trajectories: capture, resolution and analysis. // *Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems*. 2011. V. 108. P. 49–63. (Импакт-фактор 2019 3.374)
20. Karpushkin E., **Bogomolov A.**, Boruta M. New system for computer-aided infrared and Raman spectrum interpretation. // *Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems*. 2007. V. 88. P. 107–117. (Импакт-фактор 2019 3.374)
21. **Bogomolov A.**, Hachey M.R.J. Application of SIMPLISMA purity function for variable selection in multivariate regression analysis: a case study of protein secondary structure determination from infrared spectra. // *Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems*. 2007. V. 88. P. 132–142. (Импакт-фактор 2019 3.374)
22. 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. // *Journal of Surgical Research*. 2019. V. 242. P. 349–356. (Импакт-фактор 2019 1.955)
23. **Bogomolov A.**, Melenteva A. Tenth Winter Symposium on Chemometrics (WSC10). // *Journal of Chemometrics*. 2017. V. 31 (8). art. no. e2906. (Импакт-фактор 2019 1.656)
24. 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 infrared spectroscopy. // *Journal of Chemometrics*. 2017. V. 31. art. no. e2826. (Импакт-фактор 2019 1.656)

25. **Bogomolov A.**, Grasser T., Hessling M. In-line monitoring of *Saccharomyces cerevisiae* fermentation with a fluorescence probe – new approaches to data collection and analysis. // *Journal of Chemometrics*. 2011. V. 25. P. 389–399. (Импакт-фактор 2019 1.656)
26. Kucheryavski S., Esbensen K.H., **Bogomolov A.** Monitoring of pellet coating process with image analysis – a feasibility study. // *Journal of Chemometrics*. 2010. V. 24. P. 472–480. (Импакт-фактор 2019 1.656)
27. **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. // *Journal of Chemometrics*. 2010. V. 24. P. 544–557. (Импакт-фактор 2019 1.656)
28. **Bogomolov A.**, Melenteva A., Dahm D.J. Fat globule size effect on visible and short-wave near infrared spectra of milk. // *Journal of Near Infrared Spectroscopy*. 2013. V. 21. P. 435–440. (Импакт-фактор 2019 1.365)
29. Engler M., **Bogomolov A.**, Mannhardt J. Die Lighthouse-Probe, eine neuartige Sonde für die Prozessanalytik. // *Chemie-Ingenieur-Technik*. 2009. V. 81, № 8. P. 1114–1115. (Импакт-фактор 2019 1.224)
30. **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. // *Progress in Biomedical Optics and Imaging – Proceedings of SPIE*. 2016. V. 9715. (Импакт-фактор 2019 0.633)
31. Artyushenko V., Schulte F., Zabarylo U., Berlien H.-P., Usenov I., Saeb Gilani T., Eichler H., Pieszczek Ł., **Bogomolov A.**, Krause H., Minet O. Spectral fiber sensors for cancer diagnostics in vitro. // *Clinical and Biomedical Spectroscopy and Imaging IV – Proceedings of SPIE*. 2015. V. 9537. art. no. 953720. (Импакт-фактор 2019 0.633)
32. Гурьянова А.О., Ермаков В.В., Максина Е.В., Раменская Е.В., Сахарова Т.В., Быков Д.Е., Артющенко 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. 24–28. (Импакт-фактор 2019 0.509)

#### Иные публикации

1. **Bogomolov A.** Designing a Multi-Component Calibration Experiment: Basic Principles and Diagonal Approach. In: *Comprehensive Chemometrics* (2nd ed.), Chapter 1.15; Brown S., Tauler R., Walczak B., Eds. Amsterdam: Elsevier B.V., 2020, P. 411–430.
2. Windig W., **Bogomolov A.**, Kucheryavskiy S. Two-Way Data Analysis: Detection of Purest Variables. In: *Comprehensive Chemometrics* (2nd ed.), Chapter 2.08; Brown S., Tauler R., Walczak B., Eds. Amsterdam: Elsevier B.V., 2020, P. 107–136.
3. Kucheryavskiy S., Windig W., **Bogomolov A.** Spectral Unmixing Using the Concept of Pure Variables, In: *Data Handling in Science and Technology*, V. 30. Resolving Spectral Mixtures; Ruckebusch C., Ed.; Amsterdam: Elsevier B.V., 2016, P. 53–99.
4. **Bogomolov A.**, Hachey M., Williams A. Software for Interactive Curve Resolution Using SIMPLISMA. In: *Progress in Chemometrics Research*, Pomerantsev A.L., Ed. New York: Nova Science Publishers, 2005, P. 119–135.

5. Meyer H., **Bogomolov A.** Optische Messvorrichtung und Messverfahren. Patent DE 10 2013 219 932 B4.
6. Галянин В.В., **Богомолв А.Ю.**, Беликов В.А., Беликова В.А., Мелентьева А.А. Interval Selection Toolbox. А.с. №2015660526 РФ: ФИПС Программы для ЭВМ. Базы данных. Топологии интегральных микросхем. Заявл. 19.08.2015, № 2015617611; Опубл. 20.10.2015, Бюл. № 10.
7. Галянин В.В., **Богомолв А.Ю.**, Беликов В.А., Беликова В.А., Мелентьева А.А. TRT cloud. А.с. №2016616371 РФ: ФИПС Программы для ЭВМ. Базы данных. Топологии интегральных микросхем. Заявл. 18.04.2016, № 2016613720; Опубл. 20.07.2016, Бюл. № 7.
8. Artyushenko V., Zabarylo U., **Bogomolov A.**, Minet O., Krause H., Sakharova T., Usenov I., Schulte F., Eichler H.J. Fiber spectroscopy for tumor margin detection – selection of the best methods. // Biomedical Optics – Optical Society of America Technical Digest (online). 2016. art. no. JTu3A.
9. Fiege M., Harkai S., Wiegel D., Pütz M., Meyer H., Pritzke H., Neuberger S., Neusüß C., Woltmann E., Huhn C., **Bogomolov A.**, Fähler B., Schurmann K.. Automated detection of counterfeit drugs using multimodal spectroscopy and advanced web-based software platforms. // Spectroscopy Europe. 2015. V. 27(4) P. 19–22.
10. Hachey M.R.J., **Bogomolov A.**, Gordon K.C., Rades T. How using Raman spectroscopy and SIMPLISMA can accelerate the study of polymorphs: a case study using Carbamazepine. // Raman Technology for Today's Spectroscopists. 2004 (June). P. 17–21.

*Автор выражает искреннюю благодарность д.т.н. профессору Д.Е. Быкову, Йоахиму Маннхардту, профессору Р. Кесслеру, к.ф.-м.н. В.Г. Артюшенко, к.х.н. А.А. Сурковой (Мелентьевой) и многим другим за помощь, плодотворные обсуждения, советы и замечания на различных стадиях исследования и подготовки работы.*