

## ПРИБОРЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

**Анализ выдыхаемого воздуха: физические методы, приборы и медицинская диагностика**

В.Л. Вакс, Е.Г. Домрачева, Е.А. Собакинская, М.Б. Черняева

*Рассмотрена активно развивающаяся область неинвазивной медицинской диагностики — анализ выдыхаемого воздуха, — находящаяся на стыке физики, химии и медицины. Приведены современные данные по газам-маркерам в выдыхаемом человеком воздухе и их связи с заболеваниями. Описаны различные физические методы анализа выдыхаемого воздуха. Показано, как требования к точности измерений и объёму информации стимулировали развитие технологий и обозначили проблемы, которые предстоит решить для внедрения этого метода в клиническую практику.*

PACS numbers: 07.07.Df, 07.57.Pt, 33.20. – t, 87.85.Ox

DOI: 10.3367/UFNr.0184.201407d.0739

**Содержание**

1. Введение. Анализ выдыхаемого воздуха: общие сведения (739).
  2. Современные достижения и проблемы использования анализа выдыхаемого воздуха в клинике (740).
    - 2.1. Диагностика и мониторинг заболеваний органов дыхания.
    - 2.2. Диагностика других заболеваний.
  3. Физико-химические методы анализа газов и основные требования к приборам для исследования выдыхаемого воздуха (743).
    - 3.1. Аналитические методы исследования многокомпонентных газовых смесей.
    - 3.2. Основные требования к приборам и методам анализа выдыхаемого воздуха в клинике.
  4. Коммерческие анализаторы состава выдыхаемого воздуха (744).
  5. Современные типы газоанализаторов (746).
    - 5.1. Газовая хроматография.
    - 5.2. Масс-спектрометрия.
    - 5.3. Масс-спектрометрия высокого разрешения совместно с газовой хроматографией.
    - 5.4. Инфракрасная спектроскопия.
    - 5.5. Терагерцевая спектроскопия высокого разрешения.
  6. Заключение (757).
- Список литературы (757).

**1. Введение.****Анализ выдыхаемого воздуха: общие сведения**

Анализ выдыхаемого воздуха (ВВ) является быстро развивающимся направлением неинвазивной медицинской диагностики. Ещё во времена Гиппократов врачи заметили, что выдох пациентов при диабете, болезнях печени и почек, заражении анаэробными инфекциями обладает специфическими запахами. Ключевым шагом в признании значимости метода стала работа Л. Полинга [1], опубликованная в 1971 г. В [1] показано, что ВВ человека — это не просто смесь азота, кислорода, углекислого газа и воды. С использованием газовой хроматографии Л. Полинг обнаружил в выдыхаемом воздухе ещё 250 газов.

К настоящему времени известно уже более 800 газов, являющихся продуктами физиологических и биохимических процессов в организме. Их концентрация отражает уровень гомеостаза, а также наличие различных патологических состояний [2]. Поэтому анализ ВВ может использоваться как в целях выявления заболеваний, предсказания реакции организма на конкретный вид лечения, так и для мониторинга эффективности терапии.

Диагностика на основе анализа ВВ имеет ряд преимуществ перед диагностикой, опирающейся на традиционные лабораторные методы. Анализ газовой смеси безопасен для персонала, поскольку не связан с необходимостью работы с биологическими жидкостями, кроме того, он является относительно дешёвым, занимает немного времени и позволяет обнаруживать детектируемые вещества в минимальных концентрациях. Исследование ВВ можно рассматривать как идеальный метод мониторинга (скрининга), поскольку он не предполагает инвазивных вмешательств и может проводиться с любой кратностью, предоставляя возможность тщательного изучения динамики физиологических процессов.

Сегодня во многих университетах и клиниках мира (Италия, Нидерланды, Великобритания, Германия,

**В.Л. Вакс, Е.Г. Домрачева, Е.А. Собакинская, М.Б. Черняева.**

Институт физики микроструктур РАН,  
ул. Ульянова 46, ГСП-105, 603950 Нижний Новгород,  
Российская Федерация;  
Нижегородский государственный университет  
им. Н.И. Лобачевского (Национальный исследовательский  
университет),  
просп. Гагарина 23, 603950 Нижний Новгород,  
Российская Федерация  
Тел. (831) 417-94-57  
Факс (831) 417-94-64  
E-mail: vax@ipmras.ru; elena@ipmras.ru

Статья поступила 8 мая 2013 г.,  
после доработки 11 октября 2013 г.

**Таблица.** Молекулы-маркеры в выдыхаемом человеком воздухе и их диагностическая значимость [2]

Молекула	Заболевание, стрессорная нагрузка или физиологические процессы в организме	Молекула	Заболевание, стрессорная нагрузка или физиологические процессы в организме
Водород (H <sub>2</sub> )	Расстройства пищеварения младенцев Расстройства желудочно-кишечного тракта Мальабсорбция углеводов	Этилен (C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> )	Окислительный стресс, перекисное окисление липидов Воспалительные процессы (хроническая астма, воспаление внутренних органов) Острый инфаркт миокарда Разрушения, вызываемые свободными радикалами
Оксид углерода (CO)	Анемии (гемолитическая, сидеробластическая, серповидно-клеточная) Карбоксигемоглобинемия при остром и хроническом облучении Долговременное пребывание при повышенном содержании O <sub>2</sub> Гипербилирубинемия новорождённых Окислительный стресс Гематомы, гемоглобинурия, приэкламсия, инфекции, талассемия Инфекция дыхательных путей Астма	Этан (C <sub>2</sub> H <sub>6</sub> )	Маркер витамина Е у детей Е-убихинольный статус при перекисном окислении липидов Маркер разрушений, вызываемых свободными радикалами
Оксид азота (NO)	Хроническая обструктивная болезнь лёгких Астма Гипертензия Бронхоэктаз Инфекция верхних дыхательных путей Ринит Воспалительные процессы в желудке (гастрит), в том числе инфекция <i>Helicobacter pylori</i> Рак органов пищеварения Тяжёлый сепсис Хронические инфекционные воспалительные процессы (гастрит, гепатит, колит)	Этан (C <sub>2</sub> H <sub>6</sub> ) и пентан	Перекисное окисление липидов при пересадке печени Маркер перекисного окисления липидов
Аммиак (NH <sub>3</sub> )	Острая и хроническая лучевая болезнь Метаболизм моноаминов в лёгких Почечная недостаточность при нефритах, гипертонии, атеросклерозе почечных артерий, токсикозе и нефропатии беременных, токсических поражениях почек Печёночная недостаточность при различных видах инфекционных и токсических гепатитов и циррозе печени Рак лёгкого	Фенол (H <sub>2</sub> CO)	Фармакокинетика и метаболизм фенола
Метан (CH <sub>4</sub> )	Расстройства желудочно-кишечного тракта Мальабсорбция углеводов	Бутан и пентан	Маркеры перекисного окисления липидов, заболевания печени (цирроз, первичный желчный цирроз, хронический активный гепатит, жировая дистрофия)
Перекись водорода (H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> )	Ослабленная дыхательная функция лёгких Острая и хроническая лучевая болезнь Астма	Метанол Этанол Ацетальдегид	Заболевания центральной нервной системы Сахарный диабет Алкоголизм
CS <sub>2</sub> и пентан	Шизофрения	Ацетон	Функция поджелудочной железы при остром деструктивном панкреатите и диетическом разбалансе Тяжёлая сердечная недостаточность Рак лёгкого
		Пентан и его производные	Рак груди Острый инфаркт миокарда Отторжение трансплантированного сердца Ревматоидный артрит Обострение бронхиальной астмы
		Изотопические модификации CO <sub>2</sub>	Бактериальная инфекция Дисфункция печени, в том числе цирроз Дисфункции поджелудочной железы Усвоение лактозы Мальабсорбция Метаболизм желчи Метаболизм глюкозы

США, Израиль) активно ведутся исследования по выявлению специфических газов-маркеров различных заболеваний и отработка методик анализа ВВ в клинике. Показателем активности служит большое число публикаций, проведение ежегодной конференции *Breath Analysis Summit* и издание специализированного журнала *Journal of Breath Research*. Результатом этих исследований стала, прежде всего, обширная база маркеров, присутствующих в ВВ при различных заболеваниях. Наиболее известные маркеры представлены в таблице (см. [2] и приведённые там ссылки). Кроме того, появились коммерческие приборы для регистрации определённых газов в ВВ, а также клинически апробированные методы диагностики ряда заболеваний на основе анализа ВВ.

## 2. Современные достижения и проблемы использования анализа выдыхаемого воздуха в клинике

### 2.1. Диагностика и мониторинг заболеваний органов дыхания

Заболевания органов дыхания (ЗОД) — одни из самых распространённых. В Европе по уровню смертности ЗОД классифицируются вторыми после сердечно-сосудистых заболеваний [3]. Несмотря на снижение числа инфекционных лёгочных болезней, таких как туберкулез и пневмония, за последние несколько десятков лет существенно возросло число воспалительных заболеваний, к которым относятся, в частности, астма и обструктивные лёгочные

болезни (ОЛБ) [4]. Хронические респираторные расстройства становятся одной из главных проблем в медицине. В списке болезней, вызывающих летальный исход в США, ОЛБ находятся на четвёртом месте. В Италии 2,6 млн человек страдают ОЛБ, что вызывает 18000 смертей в год. Бронхиальная астма поражает людей всех возрастов. Распространённость бронхиальной астмы растёт, в том числе среди детей, при этом за последние 10 лет смертность от неё увеличилась на 42 % [5]. Причины, вызывающие астму, варьируются от человека к человеку, что не позволяет сделать единого вывода о происхождении этого заболевания.

Для диагностики и мониторинга астмы и ОЛБ были разработаны различные методы [6]. Тестирование функции лёгких позволяет установить физиологические нарушения в статическом и динамическом объёме лёгких и функции газообмена. Радиологическая техника, особенно компьютерная томография с высоким разрешением, обеспечивает получение информации о гибели тканей лёгкого. Однако такие методы дают возможность проводить только косвенные оценки вредоносного влияния на организм токсинов или ядов при их длительном воздействии.

Представление о том, что воспалительные процессы приводят к бронхиальной гиперчувствительности, ограничению потока воздуха и гиперсекреции слизи, мотивировало обширные поиски типов клеток воспаления и медиаторов, ответственных за каскад процессов, связывающих первоначальный стимул с конечным абнормальным состоянием дыхательных путей.

К настоящему моменту установлено, что такие заболевания имеют множество разнообразных проявлений на клеточном, анатомическом, функциональном и клиническом уровнях, что позволяет выделить различные фенотипы. Кроме того, тяжесть заболевания зависит не только от функции лёгких, которая оценивается через спирометрию, но и от клинических симптомов, наличия осложнений и сочетанных заболеваний, что позволяет проводить различия между фенотипами. При этом разнородность фенотипов может влиять на выбор курса лечения и ответ организма на проводимую терапию.

Сейчас идентифицировано множество биомаркеров в выдыхаемом воздухе, слюне и крови, позволяющих помочь в выяснении механизмов развития астмы и ОЛБ, а также в выборе и прогнозировании результатов лечения. Как показали исследования, информативным биомаркером в выдохе является оксид азота NO.

Первые работы по обнаружению NO в ВВ датируются 1990-ми годами. С помощью метода хемилюминесценции было показано, что в ВВ пациентов с астмой имеется более высокая концентрация NO, которая уменьшается при проведении лечения кортикостероидами [7, 8]. Эти результаты способствовали пониманию того, что измерения концентрации NO в ВВ можно использовать как неинвазивный метод диагностики астмы и мониторинга реакции организма на противовоспалительную терапию. Предоставляя данные о воспалительном процессе в дыхательных путях, измерения NO дают новый тип информации, недоступный традиционным методам (например, спирометрии), которые позволяют оценить лишь реакционную способность дыхательных путей.

Однако до широкого использования в клинике анализа NO в ВВ предстоит решить следующие задачи [9]. Во-первых, надо глубже понять роль NO в патологиче-

ских процессах при астме. Во-вторых, необходимо стандартизировать методы и приборы для измерения концентрации газа. В-третьих, требуется проведение широкого обследования астматиков для выявления интерферирующих факторов и установления достоверного диапазона значений концентраций NO. Наконец, необходимо продумать стратегии интерпретации результатов. Многие из этих вопросов уже решены, а другие находятся в процессе изучения.

Ключевым шагом в продвижении анализа NO в клинику стала проведённая в 1997 и 2005 гг. в США и Европе стандартизация методик измерения NO в ВВ взрослых и детей [10, 11], которая открыла путь для широкомасштабного сбора данных о концентрации NO в ВВ астматиков. В результате было подготовлено руководство для больниц по использованию этих данных. Сейчас интерпретация измерений уточняется. Диагностика и мониторинг астмы по содержанию NO в ВВ уже внедрены в американские клиники.

Анализ содержания NO в ВВ, поступающем из периферических дыхательных путей (бронхиол), в которых в основном локализуются обструкции и воспаления, даёт возможность мониторинга ОЛБ. Недавно были описаны методики по разделению измерений альвеолярных компонентов ВВ и компонентов ВВ из больших отделов лёгких [12]. Такое разделение осуществляется посредством измерения концентрации NO при различных скоростях потока ВВ. Методика позволяет измерить четыре параметра. Это стационарная альвеолярная концентрация NO, или периферический NO; диффузионная ёмкость отделов дыхательных путей; стационарная концентрация в отделах дыхательных путей; максимальный поток NO через стенки дыхательных путей. В работе [13] продемонстрирована корреляция периферического NO с функциональным статусом и NO в больших отделах дыхательных путей с общим состоянием здоровья для пациентов с третьей и четвёртой стадиями ОЛБ.

Ведутся также исследования по неинвазивной диагностике ОЛБ и астмы на основе анализа конденсата ВВ, который собирается посредством замораживания ВВ [14]. Анализ конденсата уже используется в клинике для оценки кислотности дыхательных путей. Обнаружен ряд индикаторов воспалительных процессов в дыхательных путях (аденозин, аммиак, пероксид водорода) [15]. Показано, что различие в концентрации этих веществ связано с типом заболевания (астма или ОЛБ) и его тяжестью.

Другим опасным заболеванием органов дыхания является рак лёгких. В группу риска попадают заядлые курильщики, число которых выросло по всему миру. Смертность от рака лёгких у некурящих находится на четвёртом месте после летального исхода, вызванного раком простаты, толстой кишки и груди [16]. При своевременном обращении к врачу рак лёгких поддаётся лечению. Однако таких случаев в медицинской практике наблюдается не более 20–30 %, и только 5 % пациентов живут около пяти лет после постановки диагноза. Для раннего выявления заболевания в группах риска в США принята программа по проведению скрининга с помощью компьютерной томографии и радиографии [17]. В программе приняли участие 53000 человек, которые на протяжении двух лет проходили регулярную диагностику. В результате своевременного выявления заболевания удалось снизить смертность на 20 %.

Однако скрининг с использованием рентгеновского излучения, даже в небольших дозах, имеет недостатки. Во-первых, большинство маленьких узелков, видимых на рентгеновском снимке, являются доброкачественными, но для подтверждения такого диагноза необходима дополнительная инвазивная диагностика — биопсия. Во-вторых, вследствие облучения возросла смертность среди испытуемых от 0,01 % до нескольких процентов. Кроме того, у 75 % пациентов появились новообразования (узелки) в лёгких [18, 19]. Несмотря на то что в большинстве случаев эти опухоли оказались доброкачественными, остаётся вопрос о их роли в возможном развитии рака.

Отметим также, что такая диагностика потребовала значительных финансовых затрат. Поэтому нужен доступный, безопасный для пациента и персонала, а также быстрый метод скрининговой диагностики, который мог бы выявить заболевание на ранней стадии. Уже появились работы, в которых состав ВВ больных раком лёгкого исследовался с применением спектроскопических технологий (см., например, [20–24]). В частности, с помощью масс-спектрометрии было установлено [20], что в ВВ пациентов с раком лёгких присутствует устойчивый набор летучих органических соединений, в основном производных алканов. С использованием этих маркеров был разработан тест на наличие заболевания, который продемонстрировал чувствительность 84,6 % и специфичность 80 %. Результат анализа не зависел от стадии рака и привычки к курению у пациента.

В одной из недавних работ [25] создана предварительная модель для выявления заболевания раком лёгких на основе регистрации в ВВ 22 летучих органических соединений (13 алифатических и ароматических углеводородов, 9 линейных альдегидов) и перекиси в конденсате. Чувствительность анализа была на уровне 83,9 %, а специфичность — 71 %. Однако, несмотря на большое число публикаций, необходимы дальнейшие исследования, так как представленные наборы газов-маркеров для диагностики рака существенно различаются, что пока не позволяет выделить однозначный и воспроизводимый набор и, следовательно, применять такую диагностику в клинике.

Отметим также работы по изучению выдоха больных злокачественной плевральной мезотелиомой (ЗПМ). Этиологию появления этой агрессивной опухоли связывают с долговременным воздействием волокон асбеста, поэтому в работе [26] с помощью хромато-масс-спектрометрии проводилось исследование состава ВВ трёх групп испытуемых: 1) пациенты с ЗПМ, 2) люди, подвергшиеся (или подвергавшиеся ранее) воздействию асбеста, 3) здоровые люди, не подвергавшиеся воздействию асбестовой пыли. Показано, что группу пациентов с ЗПМ отличает от двух других групп присутствие в ВВ циклогексана. Кроме того, наличие циклопентана может быть индикатором того, что человек долгое время подвергался воздействию асбестовой пыли, так как это вещество было обнаружено только в ВВ людей из второй группы.

## 2.2. Диагностика других заболеваний

Следующее масштабное применение анализа ВВ связано с диагностикой геликобактериоза.

Одним из важнейших достижений современной физиологии и медицины является доказательство патогенной роли бактерии *Helicobacter pylori* в гастроэнтероло-

гии. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), примерно 80 % пациентов с диагнозами хронический гастрит или пептическая язва желудка являются инфицированными *Helicobacter pylori*. В связи с этим особое значение приобретает создание методов определения этой инфекции. Ведущее место среди них занимает уреазный дыхательный тест (УДТ), использующий реакцию разложения водного раствора карбамида на аммиак и углекислоту. Реакция протекает только в присутствии фермента уреазы, специфичного для данной бактерии [27–29]. Для дифференциации полученной углекислоты применяют карбамид с изменённым изотопным составом, используя изотоп углерода  $C^{13}$ , который вводят в желудок в количестве примерно 1 мг на 1 кг веса и обнаруживают его в дыхательной пробе с помощью масс-спектрометра.

Выгодно отличаясь от традиционных инвазивных бактериальных тестов, УДТ имеет существенный недостаток: его чувствительность ограничена естественными вариациями содержания изотопа углерода в ВВ за время процедуры, что не позволяет выявлять инфекцию на ранних стадиях заболевания и контролировать ход лечения. Кроме того, изотопный УДТ характеризуется дороговизной как оборудования, так и расходных материалов. Перспективной возможностью развития УДТ является использование в качестве маркера аммиака, естественный фон которого в организме человека на несколько порядков ниже, чем естественный фон  $C^{13}$ . Исследования по обнаружению аммиака в выдохе продемонстрировали возможность такого подхода [30]. Развитие неинвазивных методов диагностики востребовано и для диагностики других желудочно-кишечных заболеваний.

Болезнь Крона (БК) и язвенный колит (ЯК), являющиеся хроническими заболеваниями желудочно-кишечного тракта, относятся к воспалительным заболеваниям кишечника (ВЗК). Необходимость дифференциального диагноза связана с различным течением заболеваний и, как следствие, необходимостью проведения различной терапии. Большинство диагнозов ставится после эндоскопических анализов слизистой оболочки, поэтому процесс её заживления становится конечным пунктом клинических обследований. Илеоколоноскопия, однако, является инвазивным методом диагностики с большим временем приготовления и возможными побочными эффектами. Кроме того, в ходе такого анализа могут быть не обнаружены микроскопические воспаления кишечника.

К настоящему времени известно несколько работ [2, 31, 32], посвящённых изучению возможности диагноза ВЗК с помощью анализа ВВ пациентов. В [2] приводятся данные о том, что повреждение тканей в случае ЯК может быть выявлено через обнаружение продуктов перекисного окисления липидов в ВВ, что подтвердило высказанную ранее гипотезу о роли перекисного окисления липидов в патофизиологии ВЗК. При этом уровень этана в ВВ пациентов положительно коррелировал с результатами эндоскопического анализа и проявлением заболевания. В работе по определению маркеров ВЗК в ВВ с помощью газовой хроматографии была проведена диагностика 20 пациентов (10 человек с БК и 10 человек с ЯК) [31]. В выдыхаемом воздухе больных ВЗК были обнаружены высокие концентрации этана, пропана и пентана по сравнению с концентрацией этих веществ в

ВВ людей из контрольной группы. Результаты таких исследований показали, что избыток перекисного окисления липидов является важным патогенетическим фактором в случае ВЗК и он может быть обнаружен с помощью неинвазивного метода диагностики. Однако найденные маркеры не продемонстрировали достаточной чувствительности и специфичности для различения типов ВЗК. Дальнейший анализ летучих органических соединений в ВВ пациентов с ВЗК был проведён в работе [32]. Использовался метод газовой хроматографии, совмещённый с времяпролётной масс-спектрометрией. Продemonстрировано, что анализ ВВ может использоваться для различения активной и неактивной форм заболевания. Ведутся работы по развитию метода анализа ВВ, позволяющего проводить дифференциальную диагностику ВЗК.

Другим примером анализа ВВ для диагностики заболеваний кишечника является определение мальабсорбции. Мальабсорбция — это нарушение всасывания слизистой оболочкой и транспорта адекватно переваренных пищевых продуктов (углеводов, белков, жиров, витаминов и микроэлементов) [33]. Одним из тестов для определения мальабсорбции углеводов (лактоза, фруктоза, сорбитол) в тонком кишечнике является водородный дыхательный тест [34]. В основе теста лежит тот факт, что углеводы, прошедшие через тонкую кишку, не переварившись, попадают в толстую кишку. Являясь субстратом для бактерий толстой кишки, эти углеводы обуславливают избыточный рост бактерий. Продуктами сбраживания углеводов являются короткоцепочечные жирные кислоты (КЖК), диоксид углерода, метан и водород. Водород проходит через стенки кишечника в кровеносную систему и вместе с кровью попадает в лёгкие. Отметим, что водород не выделяется клетками организма, а появляется только в процессе анаэробного обмена веществ бактериями. Поэтому практически весь водород, выдыхаемый человеком в состоянии покоя, является результатом жизнедеятельности анаэробов, живущих в толстом кишечнике. Методики проведения водородных дыхательных тестов являются хорошо разработанными и общепринятыми.

Возможность использования анализа выдоха для диагностики рака кишечника изучена в работе [35] с помощью хромато-масс-спектрометра. Был определён набор из 15 веществ (нонанал, 4-метил-2-пентанон, деканал, 2-метилбутан, 1,2-пентадиен и т.д.), который позволяет отличать больных людей от здоровых с вероятностью 76 %.

Современные методы контроля диабета и его осложнений основываются на регулярном измерении уровня глюкозы, инсулина и липидов в крови. Однако проведение такого мониторинга пациентов сопряжено с дискомфортом и болью, испытываемыми пациентами, и каллусообразованием на коже в результате частого забора крови. Альтернативным методом измерения биохимических параметров крови может стать анализ ВВ на наличие в нём определённых летучих органических веществ. Факт наличия в ВВ больных диабетом кетонов известен давно, и на протяжении десятилетий велись работы по использованию этих веществ для диагностики диабета в клинике. Основным препятствием являлось отсутствие высокочувствительных методов газоанализа. Благодаря прогрессу в развитии аналитической техники были созданы приборы с чувствительностью

порядка 10 ppt (parts per trillion — 10 частей на триллион,  $10^{-12}$ ). Разработана [36] методика косвенного измерения с использованием хромато-масс-спектрометра концентраций глюкозы, инсулина и липидов в крови по содержанию в ВВ пациента двух наборов органических веществ: первый набор состоит из ацетона, метилнитрата, этанола и этилбензола; второй — из 2-пентилнитрата, пропана, метанола и ацетона. Продemonстрировано, что концентрации веществ, определённых косвенным методом, хорошо согласуются с результатами биохимического анализа. Оптимизация калибровочных процедур и прогностических алгоритмов, а также разработка дешёвых сенсоров могут продвинуть указанную методику для широкомасштабного использования в клинике.

В заключение этого раздела приведём результаты интересной работы по диагностике болезней нервной системы. Возможность идентификации болезней Паркинсона (БП) и Альцгеймера (БА) с помощью регистрации газов-маркеров в ВВ изучена в работе [37]. В эксперименте с использованием хромато-масс-спектрометра участвовали 57 человек, среди которых были пациенты с БП и БА, а также здоровые люди. В результате эксперимента продemonстрирована возможность различать три группы испытуемых, а также определять раннюю и позднюю стадии БП.

### **3. Физико-химические методы анализа газов и основные требования к приборам для исследования выдыхаемого воздуха**

#### **3.1. Аналитические методы исследования многокомпонентных газовых смесей**

По происхождению аналитического сигнала все известные методы можно разделить на химические, физико-химические и физические [38].

В химических методах используют донорно-акцепторные реакции с переносом протона (кислотно-основные), электрона (окислительно-восстановительные), электронной пары (комплексообразование), а также процессы осаждения – растворения и экстракции.

*Физико-химические методы* включают в себя электрохимические, спектроскопические (оптические), люминесцентные, кинетические, термометрические методы. В этих методах измеряется аналитический сигнал, который обусловлен участием внешних (валентных) электронов и функционально связан с природой и концентрацией вещества. Сигнал возникает при взаимодействии вещества с различными видами энергии (электрическая, тепловая, энергия электромагнитного излучения и др.). Часто для получения сигнала определяемый компонент переводят из одной химической формы в другую, более удобную для данного метода. Например, в фотометрическом и люминесцентном анализе измеряемое вещество переводят в соединение с большим светопоглощением или большим квантовым выходом.

*Физические методы* включают в себя спектроскопические (не оптические), ядерно-физические и радиохимические методы. В этих методах возникновение аналитического сигнала связано с участием внутренних электронов или ядер атомов.

Ключевыми характеристиками методов анализа являются:

1. *Чувствительность* (или предел обнаружения) — наименьшая концентрация, которую можно обнаружить с заданной доверительной вероятностью. Обычно для газов концентрация измеряется в единицах ppm (parts per million,  $10^{-6}$ ), ppb (parts per billion,  $10^{-9}$ ) и ppt.

2. *Селективность* — способность определять присутствие молекул (или атомов) определённого типа в их смеси. Данная характеристика непосредственно зависит, во-первых, от возможности различать близкостоящие пики (линии или полосы поглощения), отвечающие присутствию разных веществ. Кроме того, необходимо обеспечить однозначную и уверенную идентификацию зарегистрированных пиков (линий или полос поглощения).

3. *Воспроизводимость* — отражающий случайные ошибки измерения параметр, показывающий степень разброса повторных измерений.

4. *Временное разрешение* — минимальный временной интервал, различимый в полезном сигнале. Этот интервал определяется возможностями системы детектирования спектрометра, и он непосредственно связан с быстродействием прибора. Временное разрешение очень важно для регистрации короткоживущих соединений и разработки онлайн-методов анализа газовых смесей.

5. *Спектральное разрешение* (для спектроскопических методов) — минимальный частотный интервал на спектре вещества, различимый прибором. Спектральное разрешение непосредственно определяет возможность различения близких по частоте линий поглощения, и, таким образом, оно связано с селективностью анализа. Для классических методов спектроскопии газов спектральное разрешение ограничивается инструментальным разрешением спектрометра.

Выдыхаемый воздух — сложный аналитический объект, включающий в себя неорганические и органические вещества, содержание которых колеблется в широких пределах. Сложность состава ВВ требует использования только самых передовых методов газоанализа, удовлетворяющих самым жёстким аналитическим требованиям. Наиболее эффективными среди физико-химических методов анализа ВВ являются следующие:

— хроматографические методы, основанные на сорбционных процессах;

— электрохимические методы, использующие электрохимические свойства определяемых веществ.

К физическим методам, применяемым для анализа ВВ, относятся спектроскопические методы инфракрасного (ИК) и терагерцевого диапазонов, основанные на взаимодействии вещества с электромагнитным излучением.

### 3.2. Основные требования к приборам

**и методам анализа выдыхаемого воздуха в клинике**  
Несмотря на целый ряд преимуществ анализа ВВ в клинике, масштабное внедрение этого метода сдерживается следующими факторами:

- отсутствием точной информации об устойчивом наборе биомаркеров для многих заболеваний или патологий и их непосредственной связи с физиологическими процессами в организме;

- отсутствием подходящих инструментальных методов анализа выдоха как для проведения лабораторных исследований, так и для применения в клинике.

Таким образом, задача для физиков, медиков и инженеров разделяется на три основных направления:

1. Поиск и биохимическое обоснование устойчивого набора молекул-маркеров для конкретного заболевания.

2. Разработка аналитических методик обнаружения молекул-маркеров с учётом детальной информации о спектрах и пределах обнаружения.

3. Создание адекватных средств обнаружения молекул-маркеров с учётом разработанных методик и пределов обнаружения.

Рассмотрим основные требования к характеристикам инструментального метода для проведения анализа ВВ. Сложность разработки таких приборов связана с необходимостью сочетания следующих важнейших параметров в одном устройстве.

1. *Возможность одновременного измерения и идентификации нескольких молекул.* Известно, что для обеспечения высокой достоверности постановки диагноза необходима регистрация набора газов-маркеров, так как один биомаркер не обладает 100%-ной специфичностью (см., например, [39]).

2. *Высокая чувствительность и высокая точность определения концентраций.* Обычно вещества-маркеры присутствуют в ВВ в концентрациях на уровне 10 ppt – 10 ppm. Точность измерения концентрации составляет 3–5 %, что связано с неравномерностью дыхания и кровотока [40].

3. *Селективность.* Поскольку в составе ВВ присутствует несколько десятков газов, для анализа ВВ необходима уверенная регистрация и идентификация веществ на фоне высоких концентраций азота, кислорода, воды и углекислого газа, присутствующих в ВВ. Плохая селективность снижает достоверность анализа и ведёт к неточности постановки диагноза.

4. *Быстродействие.* Для большинства задач при онлайн-измерениях требуется быстродействие порядка нескольких долей секунды [41]. Время проведения анализа с усреднением по нескольким выдохам около 5–10 с.

5. *Простота использования.* Возможность использования прибора неквалифицированным потребителем особенно важна для клинических применений.

6. *Цена "одного замера" и стоимость прибора.* Для широкого распространения анализа ВВ необходимо наличие недорогих устройств с дешёвыми комплектующими и расходными материалами.

## 4. Коммерческие анализаторы состава выдыхаемого воздуха

В этом разделе даны примеры коммерческих газоанализаторов, предназначенных для регистрации биомаркеров в ВВ. Такие анализаторы оснащены специальными трубками и мешками для забора ВВ, а также системами управления потоками поступающего на анализ воздуха, контроля этих потоков и соответствующими системами обработки данных. Мы не будем обсуждать здесь стандартные алкотестеры, измеряющие содержание этанола.

В зависимости от типа прибора анализ образца может осуществляться в следующих режимах:

- *онлайн-измерения*, в которых обычно используется встроенная система контроля потока с обратной связью, включающая в себя расходомер, что обеспечивает постоянную скорость потока воздуха в диапазоне 10–1000 мл с<sup>-1</sup>;

- *офлайн-измерения*, в которых забор воздуха производится в специальные мешки с целью проведения анализа в последующем;

• анализ ВВ из носовой полости. Используется специальная техника дыхания с получением постоянного потока через носовую полость со скоростью порядка 3 л мин<sup>-1</sup>;

• измерения "вдох-выдох". Этот метод используется для пациентов, для которых невозможно проведение онлайн-измерений (маленькие дети, животные). Для этого в приборах применяется специальный датчик давления и программа контроля, которая определяет начало и конец каждого выдоха и вычисляет концентрацию биомаркера.

В настоящее время большинство коммерческих приборов для анализа ВВ относятся к следующим типам газоанализаторов: электрохимические сенсоры и хемилюминометры.

Газоанализаторы на основе электрохимических сенсоров (ЭХС) используются для обнаружения H<sub>2</sub>, CO и NO (компания Bedfont Scientific LTD (Великобритания)) [42–45]. Чувствительность этих сенсоров 1–5 ppm, точность порядка 2–5 %, время отклика — несколько десятков секунд. Принцип работы основан на регистрации электрического сигнала между электродами при попадании "искомого" газа на сенсор. Основными элементами ЭХС являются рабочий электрод и противозлектрод, разделённые слоем электролита [46] (рис. 1).

К вспомогательным элементам относятся капилляры и гидрофобная мембрана, необходимые, с одной стороны, для контроля за количеством газа, попадающего на электрод, а с другой — для предотвращения утечки электролита. Таким образом, газ, попадающий в сенсор, диффундируя через небольшие капилляры, сначала проникает к гидрофобному барьеру, а затем — на рабочий электрод, где вступает в реакцию по механизму окисления или восстановления. Реакция катализируется материалом электрода, специально подобранным для искомого газа. В результате химической реакции через резистор, подсоединённый между катодом и анодом, течёт электрический ток, величина которого пропорциональна концентрации газа. Для многих типов сенсоров, в которых требуется использование внешнего управляющего напряжения, в конструкцию сенсора вводят дополнительный — эталонный — электрод. Это связано с необходимостью поддерживать на рабочем электроде постоянный потенциал, который изменяется вследствие химических реакций. Эталонный электрод, на который подаётся фиксированный потенциал, помещается вблизи рабочего электрода так, чтобы между этими электродами электрический ток отсутствовал.

В качестве примера работы ЭХС рассмотрим сенсор O<sub>2</sub>. На сегодняшний день этот сенсор является одним из лучших, так как при хорошей чувствительности он обладает достаточно высокими селективностью и достоверностью. Такой сенсор работает с двумя Pb-электро-

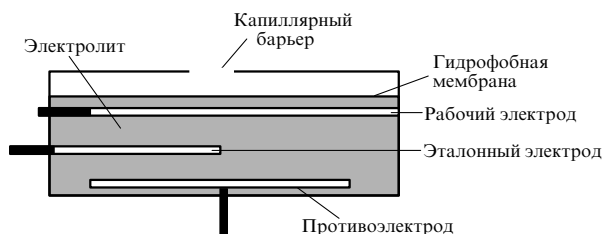
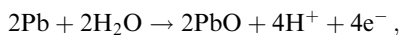


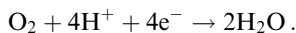
Рис. 1. Конструкция типичного электрохимического сенсора.

дами (или Cd-электродами). В процессе реакции окисления на аноде происходит выброс электронов, которые через внешнюю цепь переходят на катод, инициируя реакцию восстановления кислорода.

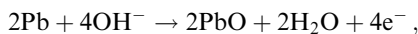
В кислотном электролите — окисление на аноде:



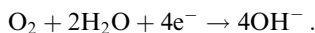
восстановление на катоде:



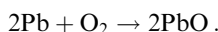
В щелочном электролите — окисление на аноде:



восстановление на катоде:



Суммарная химическая реакция:

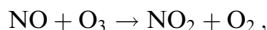


К достоинствам приборов на основе ЭХС относятся компактность, простота эксплуатации и малое энергопотребление. Их селективность зависит от типа сенсора и искомого газа. Одним из лучших является сенсор кислорода. Другие ЭХС подвержены сигналам ложной тревоги из-за интерферирующих газов. Например, для СО интерферирующими газами являются H<sub>2</sub>S, SO<sub>2</sub>, NO, NO<sub>2</sub> и H<sub>2</sub>. Отметим также, что вследствие специального подбора материала электродов в ЭХС принципиально может быть реализована избирательность только по отношению к одному определённому газу.

"Золотым стандартом" для обнаружения оксида азота (NO) считается метод хемилюминесценции [47–51]. Сейчас на рынке присутствует множество приборов, использующих этот метод регистрации (ECO Medics (Швейцария), General Electric (США)). Чувствительность хемилюминометров (ХЛ) составляет < 1 ppb, а время отклика порядка 1 с. В состав типичного ХЛ входят светонепроницаемый корпус, камера пробоотборника, кювета, устройство для ввода и смешивания образца и реагентов, детектор излучения, система сбора и обработки данных (рис. 2).

Основными функциями корпуса являются поддержание определённой температуры и защита детектора от внешнего света. В камере пробоотборника находится кювета, в которой происходит химическая реакция между искомым веществом и специальным реагентом. Выделяющееся в ходе реакции излучение регистрируется детектором. По интенсивности пришедшего сигнала определяется концентрация вещества.

Например, для регистрации NO используется реакция [52]



газ NO<sub>2</sub>, образовавшийся в результате этой реакции, излучает в широком диапазоне, переходя из возбуждённого состояния в основное. Излучение в ультрафиолетовом (УФ) диапазоне регистрируется счётчиком фотонов.

Хемилюминометры являются официально утверждёнными приборами для онлайн-измерений NO в ВВ [53]. Поэтому они часто используются для анализа возможностей и проверки работоспособности других приборов. Так, например, в работе [54] проведено сравнение между коммерческим ЭХС и стандартным хемилюминометром.

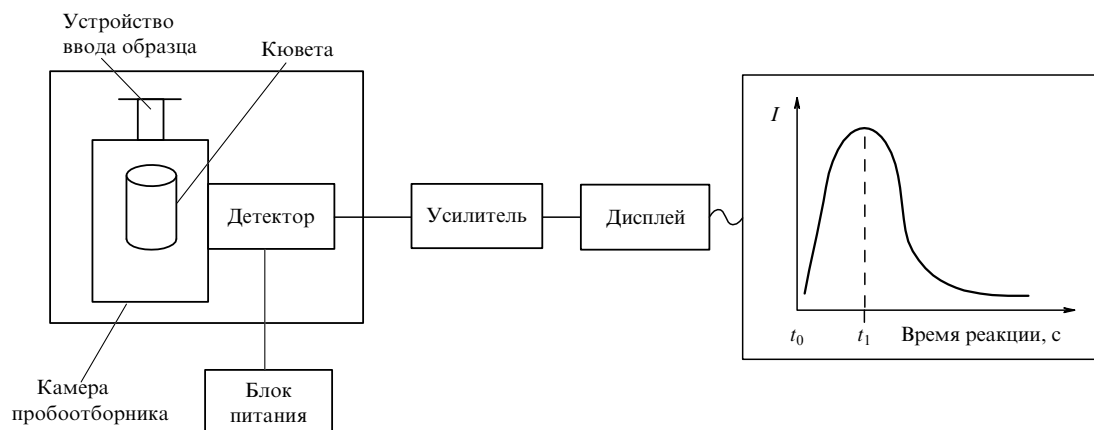


Рис. 2. Блок-схема хемилуминометра.

Основной недостаток ХЛ связан с тем, что в нём используется метод анализа, разрушающий исследуемый газ. Поэтому реализация нескольких контролируемых реакций и достоверная интерпретация их результатов для набора биомаркеров в многокомпонентной газовой смеси представляются маловероятными. Кроме того, отметим, что сжигание многокомпонентной газовой смеси, например, в озоне может неконтролируемым образом исказить её состав, в том числе процентное содержание искомого газа. Другим недостатком приборов на основе ХЛ является необходимость частой калибровки и проведения ежегодного технического обслуживания, что увеличивает стоимость анализа.

Рассмотренные газоанализаторы демонстрируют высокую чувствительность, быстрый отклик, достаточную точность и селективность анализа. Достижение таких характеристик является результатом оптимизации работы приборов для обнаружения в смеси одного-единственного газа. Подчеркнём, что ХЛ- и ЭХС-методы анализа не могут быть использованы для одновременной регистрации сразу нескольких веществ. Для создания газоанализатора на несколько биомаркеров разрабатывают системы, включающие в себя матрицу сенсоров [55]. Однако даже в этом случае набор детектируемых веществ будет сильно ограниченным, так как ЭХС-методы предназначены для регистрации простых неорганических соединений:  $O_2$ ,  $N_2$ ,  $CO$ ,  $NO_x$ ,  $HCs$ ,  $SO_x$ ,  $CO_2$ ,  $NH_3$ ,  $H_2S$  [56]. Подобные ограничения на диапазон обнаруживаемых газов действуют и для хемилуминометров, которые используются для обнаружения  $NO$ ,  $NH_3$ ,  $SO_2$ ,  $O_3$ .

Появление полупроводниковых лазеров ИК-диапазона стимулировало развитие методов ИК-спектроскопии для анализа ВВ. Эта методика используется в алкотестерах для обнаружения в выдохе этанола. Другим примером использования ИК-спектроскопии является серия детекторов оксида углерода  $C^{13}O_2$  (Wagner Analysen Technik (Германия)). Диапазон обнаруживаемых концентраций составляет от 0,5 до 5,0 объёмных процентов, а время анализа одного образца — 2 мин. Как и газоанализаторы на основе ЭХС и ХЛ, детекторы на основе ИК-спектроскопии оптимизированы на обнаружение одного газа, что сильно ограничивает их применение.

Анализ коммерческих разработок показывает, что на данный момент важной задачей в развитии методик

анализа ВВ является разработка приборов, способных регистрировать набор газов-маркеров. Методы газоанализа, в наибольшей степени удовлетворяющие требованиям анализа ВВ, обсуждаются в разделе 5.

## 5. Современные типы газоанализаторов

Среди современных физико-химических методов определения следовых количеств газообразных веществ лишь немногие могут применяться в области анализа ВВ. К ним относятся газовая хроматография (ГХ), масс-спектрометрия (МС), масс-спектрометрия с газохроматографическим разделением (МСГХ) и ИК-спектроскопия (ИКС). Существенные продвижения в области спектроскопического анализа связаны с разработкой спектрометров терагерцевого диапазона.

### 5.1. Газовая хроматография

Суть метода газовой хроматографии заключается в пропускании пробы вместе с потоком газа-носителя (водород, гелий, азот, аргон, углекислый газ) через хроматографическую колонку [57]. Разные вещества проходят через неё с разной скоростью, что приводит к разделению их по фракциям. Компонентам с большей растворимостью требуется большее время для выхода из жидкой фазы, чем компонентам с меньшей растворимостью. На выходе устанавливается детектор, регистрирующий наличие в газе-носителе инородных газов. По времени выхода определяют само вещество, а по длительности и интенсивности пика в показаниях детектора — его количество. К достоинствам газовой хроматографии можно отнести, прежде всего, возможность качественного и количественного определения компонентов смесей любых органических и неорганических газов, жидкостей и твёрдых веществ. В зависимости от типа исследуемого вещества применяются плазменно-ионизационные, пламенно-фотометрические, фотоионизационные детекторы или детекторы с захватом электронов. Применение ГХ-анализа позволяет достичь чувствительности порядка  $1-10^3$  ppb, однако селективность большинства методов низка. Точность анализа порядка  $10^{-6}$  %. Ограничения в применении ГХ обычно связаны с недостаточной летучестью или недостаточной стабильностью анализируемого вещества. Кроме того, к существенным недостаткам метода относятся сложность подготовки пробы (предварительное концентрирование



и/или уменьшение объёма анализируемой пробы) и довольно большая длительность полного цикла газохроматографического разделения (несколько минут), что не позволяет использовать такие приборы для онлайн-измерений или мониторинга. Отметим также быстрое старение дорогостоящих хроматографических колонок, входящих в состав прибора. Указанные недостатки метода ограничивают использование ГХ-оборудования исследовательскими лабораториями.

Для анализа ВВ метод ГХ применялся в основном с целью обнаружения летучих углеводородов: этилена ( $C_2H_4$ ), этана ( $C_2H_6$ ), пропана ( $C_3H_8$ ) и пентана ( $C_5H_{12}$ ) [31,58], ацетона [59] и сероводорода ( $H_2S$ ) [60].

## 5.2. Масс-спектрометрия

Метод масс-спектрометрии [61] заключается в определении отношений масс ионов к их зарядам ( $m/q$ ), поэтому исследуемое вещество подвергается ионизации. Для ионизации используются различные процессы (электронный удар, химическая ионизация, полевая ионизация, лазерная ионизация), а образующиеся ионы затем разделяют и идентифицируют. Разделение ионов обычно основано на различии их траекторий в магнитном и/или электростатическом полях. Для регистрации разделённых ионов в основном применяются фотоумножители. К достоинствам таких спектрометров относятся быстрота реакции, универсальность и хорошая чувствительность, которая может достигать нескольких ррб. Но точность определения содержания компонентов составляет от нескольких процентов до десятых долей процента. Кроме того, при сложных составах смесей идентификация газов будет затруднена, так как одному и тому же отношению массы к заряду может соответствовать несколько ионов или фрагментов молекул. Для повышения селективности анализа МС обычно комбинируют с другими методами.

Возможность применения масс-спектрометра в сочетании с техникой мягкой ионизации с переносом протона (МСПП) для обнаружения ацетона и изопрена в ВВ продемонстрирована в работах [62–64]. Суть метода МСПП заключается в использовании мягкой ионизации с помощью специального реагента, в основном  $H_3O^+$ , который взаимодействует через перенос протона со всеми веществами, имеющими сродство к протону выше, чем у воды (рис. 3).

Далее ионизованные молекулы ускоряются электрическим и/или магнитным полем и регистрируются с помощью МС. Достоинствами такой методики являются отсутствие процедуры пробоподготовки и быстрота анализа: время измерений составляет около 100 мс. Чувствительность метода МСПП находится на уровне 100 ррт при времени накопления 1 с. Описанный подход также основан на методике, разрушающей анализируе-

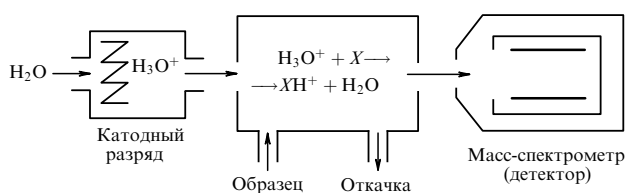


Рис. 3. Блок-схема МСПП. X — анализируемое вещество.

мый газ. Основным его недостатком является ограниченный диапазон обнаруживаемых веществ. В частности, метод не может регистрировать такие важные компоненты ВВ, как небольшие молекулы углеводородов (алканы, ацетилен, этилен), из-за их низкого сродства к протону. Кроме того, суммарная концентрация веществ, которые могут быть проанализированы МСПП, не должна превышать 10 ррт. Как и для классической масс-спектрометрии, для МСПП существует проблема идентификации обнаруженных соединений [65].

Дальнейшим развитием этого подхода является техника, в которой используется уже несколько реагентов для ионизации исследуемых веществ ( $H_3O^+$ ,  $NO^+$ ,  $O_2^+$ ) [66–69]. Однако чувствительность такого метода ниже, чем у МСПП.

На сегодняшний день самый удачный вариант комбинации заключается в использовании МС совместно с газовой хроматографией.

## 5.3. Масс-спектрометрия высокого разрешения совместно с газовой хроматографией

Метод МСГХ наиболее часто используется для анализа ВВ. Применение современных хроматографических колонок позволяет разделить порядка 1000 различных веществ перед детектированием, что существенно увеличивает точность и селективность анализа. В частности, происходит отделение исследуемых веществ от мешающих "высокоинтенсивных" компонентов ВВ:  $N_2$ ,  $O_2$ ,  $CO_2$  и  $H_2O$ . Разделённые фракции детектируются и анализируются с помощью масс-спектрометра (рис. 4).

Последними достижениями в области МСГХ стало сочетание этого метода с применением времяпролётного детектора и двойного хроматографического разделения. В результате вместо традиционной скорости измерений на уровне несколько спектров за 1 с (с квадрупольным масс-спектрометром в качестве детектора) сейчас достигнута скорость порядка 500 спектров за 1 с, что позволяет существенно уменьшить время анализа [70].

Применение МСГХ даёт возможность получить полные масс-спектры высокого разрешения за время выхода хроматографических пиков, причём точное измерение масс ионов позволяет установить элементный состав каждого иона в масс-спектре [57]. Такой подход обеспечивает получение максимально возможной структурной информации, которую только можно получить из масс-спектра: набор данных о точном элементном составе ионов и относительной интенсивности их пиков. Кроме того, использование масс-спектрометра позволяет различать вещества с одинаковой массой, но разным элементным составом, что повышает селективность детектирования.

Таким образом, применение МСГХ для анализа ВВ позволяет регистрировать достаточно полный набор ве-

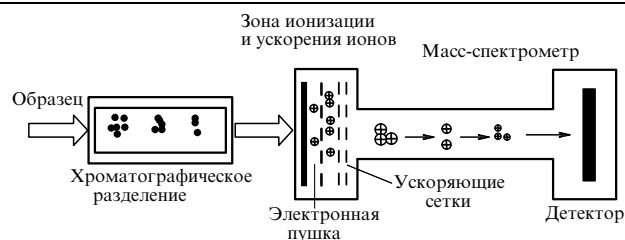


Рис. 4. Блок-схема МСГХ.

ществ, входящих в его состав, с чувствительностью порядка 1 ppb. Кроме того, возможность селективного детектирования обеспечивает точные измерения отдельных компонентов ВВ. Эти достоинства МСГХ стимулировали его широкое использование в задачах анализа ВВ. С помощью данной методики удалось зарегистрировать большой класс газов-маркеров, начиная от оксида углерода [71] и заканчивая алканами и др. [72–74].

К недостаткам метода МСГХ относятся необходимость подготовки пробы и ограниченность времени анализа несколькими минутами, что определяется временем процесса газохроматографического разделения. Это не позволяет использовать МСГХ для онлайн-измерений. Использование масс-спектрометра в качестве детектора, как указывалось выше, приводит к трудностям с идентификацией веществ с одинаковым отношением массы к заряду. Кроме того, такие устройства дороги, громоздки и сложны в эксплуатации.

#### 5.4. Инфракрасная спектроскопия

В ИК-диапазоне наибольшее распространение получила спектроскопия поглощения. Суть подхода заключается в регистрации прошедшего через образец излучения, по интенсивности и спектру которого можно определить состав образца и концентрацию его отдельных компонентов.

В обычных условиях соотношение между интенсивностью падающего сигнала  $J_0$  и интенсивностью  $J$  излучения, прошедшего через поглощающую среду, имеет вид

$$J = J_0 \exp(-\gamma l), \quad (1)$$

где  $l$  — длина поглощающей среды,  $\gamma$  — коэффициент поглощения образца. В случае слабого поглощения ( $\gamma l \ll 1$ ) получаем

$$\gamma = \frac{J_0 - J}{J_0 l}. \quad (2)$$

При этом коэффициент поглощения связан с концентрацией вещества:

$$\gamma = \sigma N, \quad (3)$$

где  $\sigma$  — поперечное сечение поглощающих частиц ( $\text{см}^2$ ),  $N$  — концентрация ( $\text{см}^{-3}$ ). Таким образом, измерение интенсивности прошедшего сигнала даёт информацию о концентрации поглощающего вещества.

Такой подход наиболее полно реализован в двух вариантах приборов: в инфракрасных фурье-спектрометрах и диодно-лазерных спектрометрах.

Инфракрасный фурье-спектрометр является одним из самых распространённых приборов для газоанализа [75, 76]. Фурье-спектрометрами (ФС) называют модуляционные спектральные приборы, в которых для получения спектра необходимо произвести обратное преобразование Фурье экспериментально регистрируемого сигнала. В основе подобных приборов лежит какое-либо устройство, модулирующее световой поток в зависимости от длины волны излучения. Как правило, в ФС применяют классический двухлучевой интерферометр Майкельсона, состоящий из двух зеркал, одно из которых подвижно, и разделительной пластины (рис. 5). Фотоприёмным устройством при движении зеркал регистрируется не

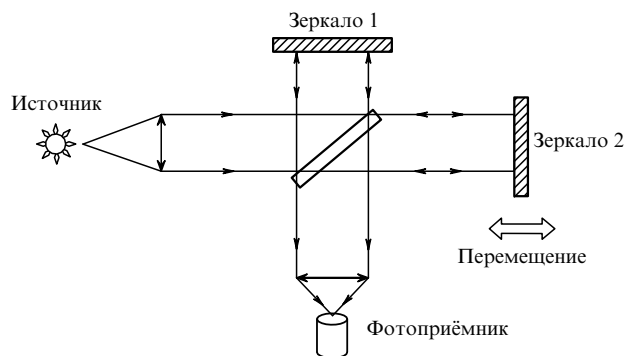


Рис. 5. Схема интерферометра Майкельсона.

сам спектр излучения, а его интерферограмма:

$$I(x) \sim \int_0^{\infty} B(\nu) \cos(2\pi\nu x) d\nu, \quad (4)$$

где  $x$  — величина смещения подвижного зеркала от положения, соответствующего нулевой разности оптического хода,  $\nu$  — частота излучения,  $B(\nu)$  — спектр образца. В действительности интегрирование проводится по конечному интервалу волновых чисел, поскольку имеются естественные ограничения на спектральную чувствительность фотоприёмного устройства и на коэффициент спектрального пропускания оптического тракта. Исходный спектр восстанавливается обратным преобразованием Фурье:

$$B(\nu) \sim \int_0^{\infty} I(x) \cos(2\pi\nu x) dx. \quad (5)$$

В качестве источников излучения в таких приборах используются глобары или ртутные лампы. ФС позволяют быстро получать протяжённые спектры, что даёт возможность регистрировать спектр поглощения многих веществ. Однако чувствительность ФС, даже при использовании многоходовых кювет, невелика (не лучше 0,1 ppb) из-за низкой интенсивности источников излучения.

Спектральное разрешение ФС является постоянным во всём рабочем диапазоне спектра и определяется только конечной разностью оптического хода  $L$ , задаваемого подвижным зеркалом интерферометра,

$$\Delta\nu = \frac{q}{L}, \quad (6)$$

где параметр  $q = 0,5-2,0$ . Обычно размеры дифракционных решёток и призм не превышают 50 см, что влечёт за собой ограничение на спектральное разрешение прибора на уровне  $0,01 \text{ см}^{-1}$ .

Сегодня на рынке газоаналитической аппаратуры появились приборы, работа которых основана на фундаментальных принципах диодной лазерной спектроскопии поглощения.

Перестраиваемые диодные лазеры (ДЛ) представляют собой особую группу инжекционных полупроводниковых лазеров, в которых химический состав лазерных кристаллов, структура и конструктивные особенности ориентированы на получение высокомономатичного ( $\Delta\nu/\nu \approx 10^{-7}$ ), но в то же время перестраиваемого по частоте в широком спектральном диапазоне лазерного

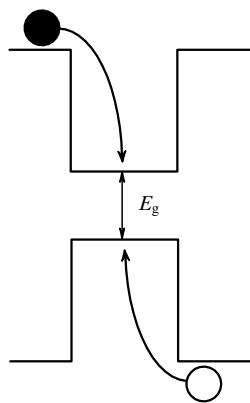


Рис. 6. Принцип генерации излучения в диодных лазерах.

излучения [2, 77]. Принцип действия ДЛ заключается в непосредственном преобразовании электрической энергии в оптическое излучение. Пропускание через полупроводниковый лазерный кристалл тока смещения в прямом направлении приводит к инжекции носителей (электронов и дырок) в область р–п-перехода, где создаётся инверсия населённости. Рекомбинация электронов (из n-слоя) и дырок (из р-слоя) приводит к эмиссии фотонов (рис. 6).

Современные ДЛ перекрывают широкий диапазон длин волн (от 0,6 до 40 мкм), в котором лежат полосы и линии поглощения многих известных молекул. Мощность таких лазеров 0,2–10 мВт. Достоинством ДЛ является возможность достаточно лёгкой широкодиапазонной перестройки частоты генерации посредством изменения температуры лазерного кристалла, поскольку от температуры зависит ширина запрещённой зоны полупроводника, определяющая частоту генерации. Поскольку температурные зависимости ширины запрещённой зоны и частот собственных мод резонатора различны, перестройка частоты ДЛ имеет кусочно-непрерывный характер, т.е. зоны непрерывной перестройки частоты перемежаются с зонами "молчания". Типичная длина непрерывной перестройки одной моды 1–4 см<sup>-1</sup>, приблизительно той же величины достигают и зоны молчания. Диапазон такой перестройки позволяет "зацепить" сильные полосы поглощения максимум трёх-четырёх газов.

Уменьшение ширины линии излучения и обеспечение одномодового режима генерации могут быть достигнуты с помощью специальных методов (см, например, [77]), самым распространённым из которых является введение распределённой обратной связи (РОС). Для этого профиль одной из гетерограниц делается гофрированным, что создаёт периодическое изменение показателя преломления и приводит к интерференционному отражению излучения (рис. 7). При этом период решётки выбирается таким образом, чтобы для отражения в обратном направлении выполнялось условие Брэгга

$$2n_e d = \lambda, \tag{7}$$

где  $\lambda$  — длина волны,  $n_e$  — эффективный показатель преломления активной области,  $d$  — период решётки.

Условие отражения от периодической структуры выполняется для лучей в обоих направлениях. Таким образом, периодическая решётка создаёт обратную связь в обоих направлениях, распределённую по всей

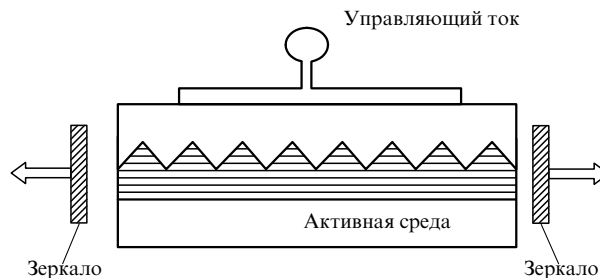


Рис. 7. Схема РОС-лазера.

длине ДЛ. Поскольку такая обратная связь является селективной, в РОС-лазерах обеспечивается режим одномодовой генерации. Типичная ширина линии генерации порядка 1–10 МГц. Перестройка частоты в РОС-лазерах осуществляется посредством изменения периода решётки.

Благодаря узкой линии генерации, высокой мощности излучения и возможности перестройки ДЛ нашли широкое применение в спектроскопических исследованиях.

Типичный вариант газоанализатора на основе перестраиваемого ДЛ представлен на рис. 8 [78].

ДЛ устанавливается внутри криостата замкнутого цикла. Излучение лазера с помощью системы зеркал подаётся в многопроходовую ячейку Уайта. Регистрация сигнала на выходе ячейки производится с помощью фотогальванического детектора, расположенного в том же криостате. Малошумящий формирователь тока обеспечивает питание лазера. Для перестройки частоты ДЛ используется пилообразное напряжение. Модуляция частоты реализуется с помощью сигнала треугольной формы. Синхронный приём осуществляется на удвоенной частоте модуляции. Далее сигнал накапливается и обрабатывается в компьютерном блоке.

Чувствительность таких приборов ограничена собственными шумами лазера и шумами фотоприёмника. Так, если предел обнаружительной способности перестраиваемых ДЛ в среднем и ближнем ИК-диапазонах, определяемый квантовыми шумами лазеров и фотоприёмников, оценивается величиной относительного погло-

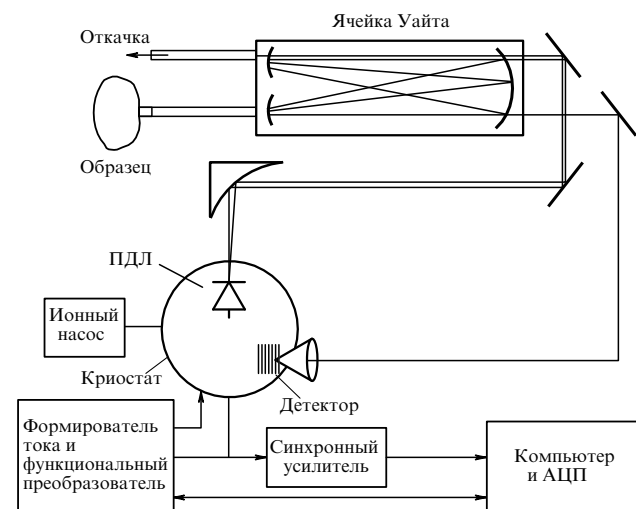


Рис. 8. Блок-схема ИК-спектрометра на основе перестраиваемого диодного лазера (ПДЛ). АЦП — аналого-цифровой преобразователь.

щения  $10^{-7} - 10^{-8}$ , то практически достижимым даже при применении самых изощрённых методов модуляции и детектирования сигналов оказывается уровень  $10^{-6}$ .

Важным методом повышения чувствительности ДЛ-спектроскопии является использование резонаторов с высокой добротностью, настроенных на частоту искомого вещества, что позволяет добиться чувствительности на уровне нескольких сотен ppt [79–82].

Однако такие анализаторы являются неселективными, так как в полосу резонатора может попасть несколько линий поглощения (различных веществ), поэтому их применение ограничено газовыми смесями, содержащими небольшое число компонентов.

Сейчас применение ДЛ-спектроскопии для анализа ВВ ограничивается обнаружением лёгких молекул, таких как CO, CO<sub>2</sub> [83–85], NO [86], аммиак [87, 88], ацетон [89], метан [90], этан [91, 92], OCS [89, 93], а также определением изотопного состава <sup>13</sup>C/<sup>12</sup>C [94].

В заключение этого раздела следует упомянуть о применении квантово-каскадных лазеров (ККЛ) (quantum cascade laser — QCL) ИК-диапазона. ККЛ — это полупроводниковые лазеры, основанные на межподзонных переходах в квантовых ямах [95]. В отличие от оптических переходов в диодных лазерах, которые идут между зонами и приводят к рекомбинации электронов и дырок, все переходы в ККЛ совершаются только электронами и происходят между подзонами одной зоны проводимости. При этом, вследствие того что переходы в активной среде ККЛ осуществляются между связанными электронными состояниями, наибольшая плотность состояний сосредоточена на энергии перехода  $E_{12}$  (рис. 9а). Структура активной среды ККЛ состоит из чередующихся периодов (обычно их число  $N_p = 10 - 100$ ), каждый из которых включает в себя две области: активную область, в которой происходит генерация, и инжекционную (коллекторную) область, через которую носители пролетают до следующей активной области. В структуру активной области входят по крайней мере три уровня энергии (рис. 9б). Электроны из соседней области инжектируются на уровень 3. Между уровнями 3 и 2 поддерживается разность населённостей и происходят переходы с испусканием фотона. При этом для существования разности населённостей необходимо выполнение условия

$$\tau_{32} > \tau_2, \quad (8)$$

т.е. суммарное время жизни  $\tau_2$  уровня 2 должно быть меньше времени  $\tau_{32}$  перехода с уровня 3 на уровень 2. Далее с уровня 1 электроны переходят в инжекционную (коллекторную) область. Основное назначение этой области — охлаждение электронов и увеличение их энергии по сравнению с краем энергетической зоны, что

необходимо для успешной инжекции в следующий период.

Принцип каскадных переходов имеет два основных преимущества. Во-первых, увеличение размера области, в которой происходит усиление, снижает требование на плотность населённости для каждого периода и, как следствие, уменьшает величину порогового тока. Во-вторых, каждый электрон активной среды может испустить порядка  $N_p$  фотонов, что увеличивает эффективность устройства.

Современные ККЛ работают в широкой области ИК-диапазона и позволяют получить мощность излучения в несколько десятков ватт в режиме непрерывной генерации [96–100]. Наилучшие характеристики получены для лазеров на основе InGaAs/AlInAs/InP в волновом диапазоне от 3,5 до 16 мкм. На сегодняшний день ККЛ являются единственными полупроводниковыми лазерами в среднем ИК-диапазоне, которые могут работать при комнатной температуре. Конструкция таких лазеров может быть двух типов: ККЛ с распределённой обратной связью (РОС-ККЛ) и ККЛ с внешним резонатором (ВР) — ВР-ККЛ (в англоязычной литературе — ЕС-QCL).

Наиболее часто для спектроскопических приложений используются РОС-ККЛ [101]. Их преимуществами являются малый размер, устойчивая одномодовая генерация и возможность перестройки частоты без перескока мод. Однако быстрая перестройка частоты с помощью инжекционного тока ограничена частотным диапазоном  $2 - 3 \text{ см}^{-1}$ , а медленная тепловая позволяет получить диапазон  $10 - 20 \text{ см}^{-1}$ , что применительно к анализу ВВ означает возможность регистрации полосы поглощения максимум двух газов-маркеров. Для увеличения диапазона перестройки в работе [102] предложена конструкция из нескольких ККЛ, что позволило увеличить диапазон перекрытия до  $220 \text{ см}^{-1}$ . Основная сложность практического применения такого подхода связана с пространственным разделением пучков от отдельных лазеров.

Другим решением проблемы узкополосной перестройки ККЛ является использование внешнего резонатора с дифракционной решёткой (grating-coupled external cavity), которая обеспечивает обратную связь лазера и частотный фильтр, т.е. использование ВР-ККЛ.

В работе [103] для одномодового режима генерации ВР-ККЛ на длине волны порядка 5,1 мкм (при температуре 84 К) благодаря использованию решётки был получен частотный диапазон покрытия  $54 \text{ см}^{-1}$ , который может быть увеличен до  $91 \text{ см}^{-1}$  при дополнительном включении тепловой перестройки. Отметим, что применение такой техники требует использования дополнительных устройств и усложняет эксплуатацию лазера.

В ряде работ описаны различные газоанализаторы на основе инфракрасного ККЛ для анализа ВВ, предназначенные для обнаружения наиболее известных простых маркеров. Например, в работе [104] сообщается об измерении CO с помощью импульсного РОС-ККЛ, работающего в диапазоне частот  $2176 - 2183 \text{ см}^{-1}$ , содержащем сильную колебательную полосу R(8)1 на частоте  $2176,2835 \text{ см}^{-1}$ . В [104] также проводится сравнение между собой различных конфигураций спектрометра с точки зрения достижения оптимальных чувствительности и селективности. На рисунке 10а представлена схема спектрометра, работающего с длинными импульсами (100 нс) ККЛ. Импульс тока, подаваемого на ККЛ,

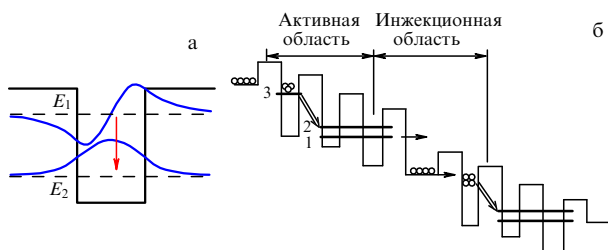


Рис. 9. Принцип генерации излучения в квантовом каскадном лазере.

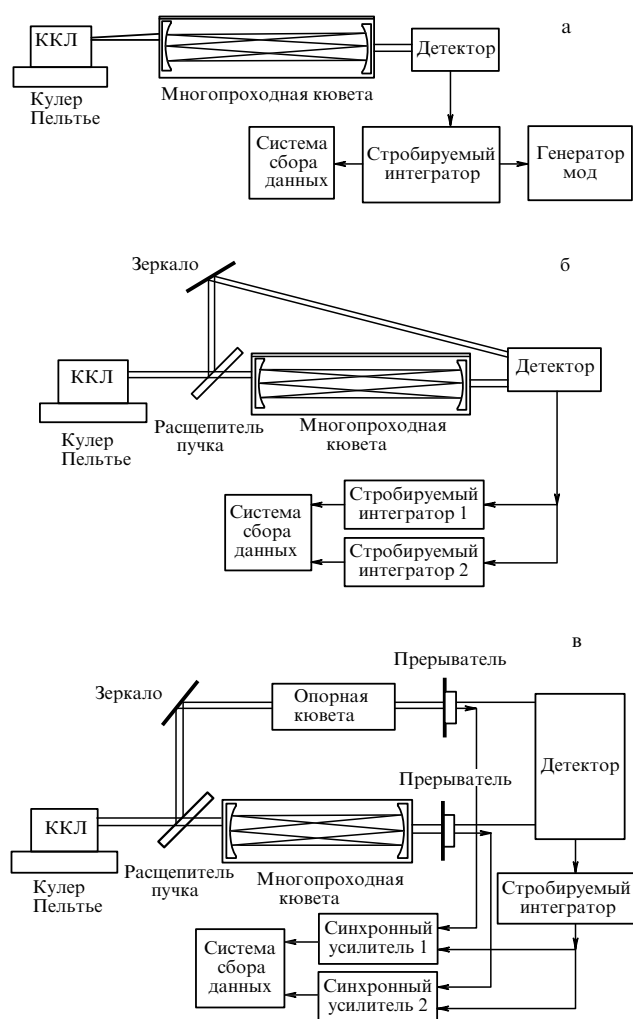


Рис. 10. Варианты газового спектрометра с использованием инфракрасного ККЛ в качестве источника излучения.

вызывает чирп частоты, причём длительность импульса непосредственно определяет диапазон чирпа. При длительности импульса  $\approx 100$  нс лазер работает с частотой повторения 10 кГц. Излучение ККЛ, прошедшее через многопроходовую ячейку, регистрируется HgCdTe-детектором. Сигнал с детектора подаётся на предусилитель и затем на стробируемый интегратор, который осуществляет дискретизацию сигнала с временным окном интегрирования 5 нс. Далее пилообразный сигнал частотой 3 Гц от генератора мод сканирует каждый импульс ККЛ, так что полный скан по частоте выполняется три раза в 1 с.

Результаты измерений линии поглощения CO в смеси с N<sub>2</sub> при давлении 100 мбар показали, что предел обнаружения с помощью такого прибора и многопроходовой кюветы, обеспечивающей длину хода луча 20 м, составляет  $1,2 \times 10^{-5}$  см<sup>-1</sup>. Основным фактором, ограничивающим чувствительность спектрометра, является нестабильность нулевой линии, вызванная нерегулярной формой импульса лазера. Дело в том, что для генерации длинных импульсов требуется использование максимального напряжения, что вызывает появление дополнительных мод лазера. Многомодовое излучение в свою очередь приводит к нерегулярной форме лазерного импульса, регистрируемого детектором, и, как следствие, к нестабильности нулевой линии.

Для устранения эффекта многомодовой генерации и уменьшения ширины линии ККЛ в спектрометре, изображённом на рис. 10б, использовалось напряжение ниже порогового, что привело к длительности импульса порядка 20 нс. Кроме того, лазерный пучок был разделён на две составляющие с помощью ZnSe-зеркала, что позволило получить опорный пучок для записи и контроля профиля импульса ККЛ. Оба пучка регистрируются детектором, а их интенсивности измеряются интеграторами. Применение коротких импульсов позволяет уменьшить вклад дополнительных мод и улучшить чувствительность до  $8,2 \times 10^{-7}$  см<sup>-1</sup> (при времени накопления данных 60 с), что соответствует пределу обнаружения 20 ppb. Однако на практике была зарегистрирована минимальная концентрация CO на уровне 40 ppb. Расхождение экспериментальных результатов с теоретическими связано с флуктуациями нулевой линии от скана к скану и температурным дрейфом частоты ККЛ. Недостатком такого варианта газоанализатора является также медленный скан по частоте, связанный с инертностью теплоотвода, что ограничивает скорость анализа.

С целью преодоления этих недостатков разработана схема установки, показанная на рис. 10в. В данном случае применялась калибровка частоты ККЛ с помощью опорной кюветы, заполненной чистым газом CO, что позволило учесть тепловой дрейф частоты лазера. Тогда, учитывая компенсацию частоты ККЛ, можно воспользоваться регистрацией сигнала во временной области и избежать необходимости сканирования по частоте. В этом случае скорость анализа будет определяться инерционностью детектора. Важным компонентом такой схемы является применение амплитудной модуляции обоих пучков — в данном случае с помощью двух прерывателей. Модуляция на двух разных частотах даёт возможность разделить два сигнала в частотной области и устранить эффект перекрытия.

Принципы модуляционной спектроскопии для разработки сенсора NO использованы в [105]. В работе [105] представлен спектрометр, основанный на РОС-ККЛ с длиной волны 5,2 мкм ( $1891-1908$  см<sup>-1</sup>) и многопроходовой кюветы, обеспечивающей длину оптического хода порядка 76 м. Схема установки аналогична представленной на рис. 8 схеме ИК-спектрометра на основе ДЛ. Чувствительность сенсора составляла несколько единиц ppb.

Фотоакустический спектрометр с использованием ККЛ, предназначенный для регистрации аммиака в ВВ, описан в [106]. Блок-схема этого прибора представлена на рис. 11. Принцип действия прибора основан на преобразовании поглощённого излучения в электрический сигнал. Возбуждение молекул резонансным излучением вызывает нагрев газа, что приводит к генерации импульса давления, несущего информацию о молекулярной концентрации. Перепады давления изменяют ёмкость мембраны микрофона и, как следствие, генерируют электрический сигнал [107]. Основным преимуществом фотоакустического спектрометра является высокая чувствительность по показателю поглощения ( $10^{-9} - 10^{-10}$  см<sup>-1</sup>). Принципиальное ограничение предельной чувствительности определяется тепловыми флуктуациями в исследуемом газе.

В качестве приёмника в оптическом сенсоре (см. рис. 11) используется пьезоэлектрический кварцевый камертон, что позволяет устранить влияние низкочас-

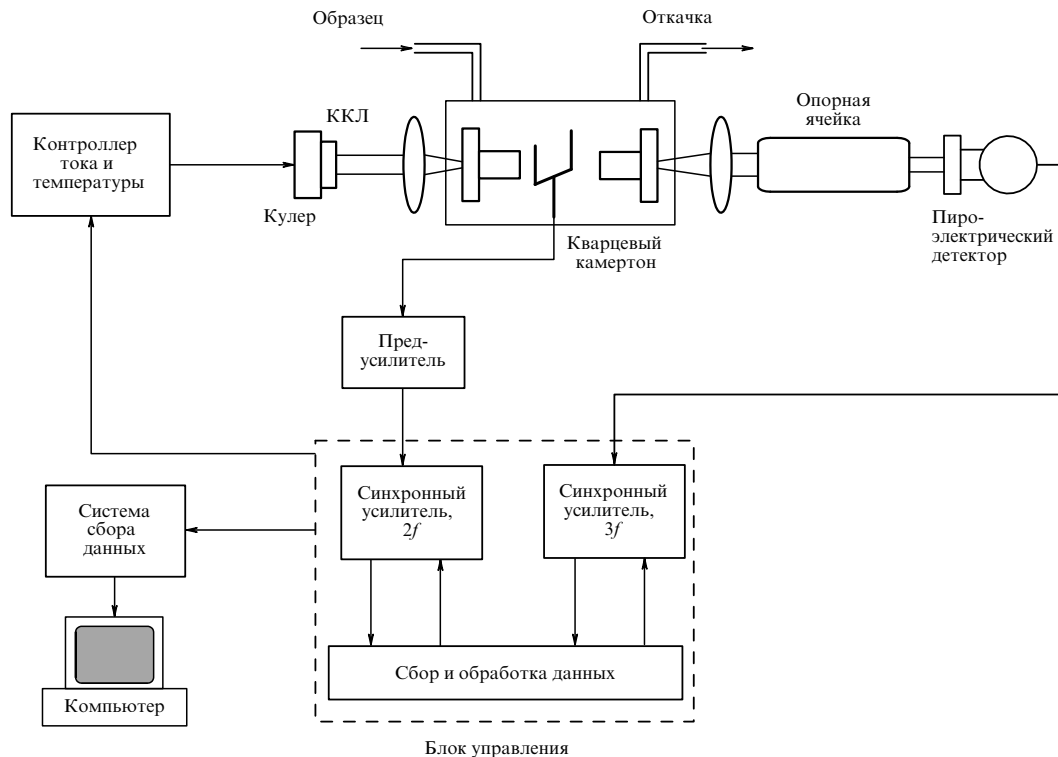


Рис. 11. Блок-схема фотоакустического спектрометра с ККЛ.

тотных акустических шумов окружающей среды. Кроме того, применение акустического приёмника даёт широкий динамический диапазон, на уровне девяти порядков. Отношение сигнал–шум может быть увеличено почти в 30 раз при использовании совместно с кварцевым камертоном двух металлических микрорезонаторов длиной порядка  $\lambda/2$ . Для повышения чувствительности анализа излучение РОС-ККЛ на длине волны 10,34 мкм стабилизировано по частоте с помощью опорной ячейки. Минимально обнаружимая концентрация аммиака составляет 6 ppb при времени накопления 1 с.

Несмотря на хорошую чувствительность, достигаемую в описанных приборах, применение в качестве источника РОС-ККЛ позволяет регистрировать лишь один газ-маркер, что является существенным недостатком для проведения анализа ВВ. Решение этой проблемы, как указывалось выше, связано либо с применением нескольких РОС-лазеров, либо с переходом на ВР-ККЛ. Фактически разработка методов одновременного обнаружения нескольких газов-маркеров является основным направлением работы групп, использующих инфракрасные ККЛ. В настоящее время известно несколько работ, в которых сообщается о создании подобной техники. Например, авторы [108] демонстрируют сенсор для одновременного обнаружения NO и CO<sub>2</sub> в ВВ на основе двух РОС-ККЛ, работающих на длинах волн 5,45 и 5,22 мкм. Для повышения чувствительности используется многопроходовая кювета, обеспечивающая длину пробега в несколько сотен метров. Сообщается, что для NO достигнута чувствительность на уровне 0,4 ppb. Применение ВР-ККЛ на длине волны 8,4 мкм (с перестройкой порядка 135 см<sup>-1</sup> и мощностью 50 мВт) совместно с фотоакустическим спектрометром для обнаружения ацетона (на частоте 1210 см<sup>-1</sup>) и фреона 125 в модельной смеси с азотом описано в

[109]. С помощью этой техники удалось зарегистрировать концентрации 47,2 ppb для ацетона и 4,4 ppb для фреона.

### 5.5. Терагерцевая спектроскопия высокого разрешения

До недавнего времени из-за отсутствия эффективных источников и приёмников терагерцевый частотный диапазон оставался одним из наименее изученных. Появление различных источников ТГц-диапазона, в том числе прецизионных, стимулировало развитие спектроскопической техники и её приложений [110–113]. На сегодняшний день существует два спектроскопических подхода, позволяющих в наибольшей степени реализовать требования анализа ВВ.

В основе первого лежит использование источника излучения на фотосмесителе [114–116]. Суть подхода заключается в получении разностной частоты двух непрерывных оптических лазеров с помощью полупроводникового смесителя. Типичная схема спектрометра на основе фотосмесителя представлена на рис. 12 [117].

Спектрометр состоит из следующих частей: два оптических (или инфракрасных) лазера, фотосмеситель, ячейка с исследуемым газом и детектор.

Важным моментом при разработке такого прибора является выбор лазеров, который определяется, прежде всего, материалом фотосмесителя, задающим оптимальную длину волны лазера. Одним из самых распространённых материалов является выращенный при низких температурах GaAs, имеющий сильное поглощение на длине волны около 820 нм. С другой стороны, большое значение для выбора лазера имеют ширина линии генерации и возможность перестройки частоты, которые определяют спектральное разрешение и рабочий диапазон спектрометра. При этом для успешного использования оптического лазера ширина линии должна

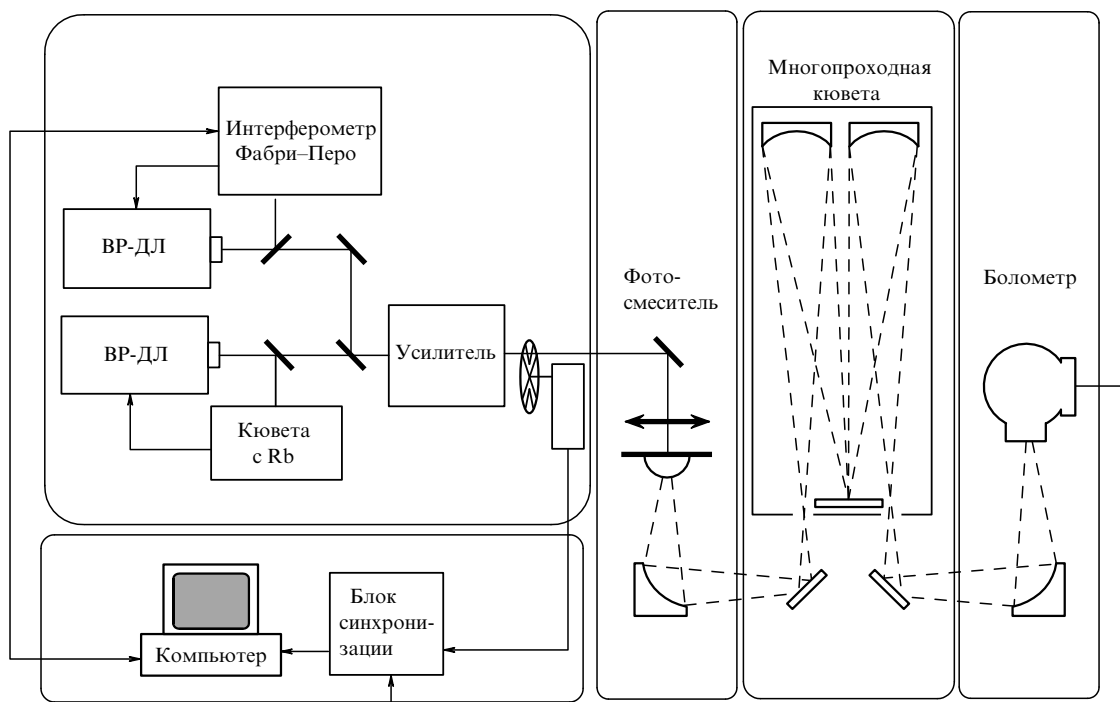


Рис. 12. Блок-схема спектрометра с фотосмесителем.

быть менее 1 МГц (за время одного измерения), что требует стабильности частоты на уровне  $10^{-9}$ .

Например,  $Ti:Sa$ -лазеры обеспечивают широкую перестройку на длине волны  $\approx 800$  нм с шириной линии порядка 100 кГц. Однако для их эксплуатации необходимы сложные системы контроля и перестройки частоты, а также мощные лазеры накачки. Альтернативу  $Ti:Sa$ -лазерам представляют собой ВР-ДЛ, которые являются компактными и позволяют получать широкую перестройку частоты. Для их применения также требуются системы контроля и стабилизации частоты, так как в результате джиттера ширина линии генерации ВР-ДЛ находится на уровне 10 МГц (за 1 с). Система стабилизации для одного из ВР-ДЛ, входящих в состав источника, может быть реализована по линиям поглощения цезия и рубидия на переходах 852 и 780 нм соответственно, что позволяет добиться ширины линии на уровне 1 МГц. Для другого лазера необходимо обеспечить как стабильность, так и перестройку частоты с возможностью её точного определения. Одно из решений этой задачи заключается в использовании интерферометра Фабри–Перо, который даёт возможность получать требуемую ширину линии ( $\sim 1$  Гц), проводить сканирование по частоте порядка 0,5 ТГц, но позволяет определять только относительные частоты. Поэтому для получения информации об абсолютных значениях частот необходимо использовать измеритель частоты, погрешность которого обычно порядка 50 МГц, в результате чего трудно определить центральные частоты молекулярных переходов с хорошей точностью.

Другим вариантом системы автоподстройки и сканирования является использование частотной гребёнки, которая генерируется последовательностью коротких импульсов от стабилизированного лазера. В данном случае применяется подстройка обоих ДЛ по ближайшей моде частотной гребёнки (рис. 13) [118]. При этом параметры ТГц-излучения зависят от точности и ста-

бильности частоты повторения  $f_{\text{греб}}$ . Применение частотной гребёнки позволяет добиться ширины линии ТГц-излучения на уровне 100 кГц. Наиболее простым механизмом сканирования частоты ДЛ в схеме является плавное изменение  $f_{\text{греб}}$ . Однако такой подход обеспечивает перестройку частоты порядка 10 МГц, поэтому в приложениях используется метод частотной перестройки с помощью интерферометра Фабри–Перо.

Как отмечалось выше, преимуществами такой техники является широкополосная перестройка частоты (0,5 ТГц) и спектральное разрешение на уровне нескольких МГц. Фактически такие характеристики источника позволяют регистрировать линии поглощения нескольких газов в многокомпонентной смеси, что является большим преимуществом для анализа ВВ. Однако мощность излучения, генерируемого фотосмесителем, порядка 1 мкВт (для частот выше 1 ТГц) [117], поэтому для регистрации необходимы высокочувствительные приёмники, в основном криогенные. Кроме того, имеется проблема с определением центральных частот линий поглощения. На данный момент такая техника применяется в основном для обнаружения простых ве-

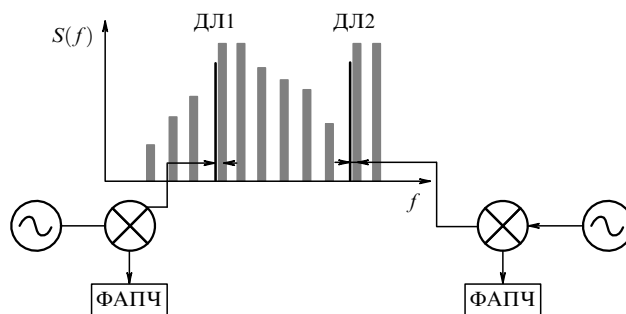


Рис. 13. Принцип стабилизации частоты двух диодных лазеров по частотной гребёнке стабилизированного лазера.

ществ, таких как HCN, HCOOH (муравьиная кислота), CO, NO, HCl [116, 117], и позволяет получить чувствительность на уровне нескольких единиц ppm, чего недостаточно для обнаружения многих газов-маркеров в ВВ.

Другое направление в создании прецизионных спектрометров ТГц-диапазона связано с применением традиционного подхода микроволновой физики. Суть подхода заключается в использовании стабильных генераторов частоты, созданных посредством умножения частоты высокостабильного опорного синтезатора, что обеспечивает стабильность и точность установки частоты на уровне  $10^{-9}$  от несущей. Ключевыми элементами такой схемы являются умножители частоты и смесители. Активное развитие этого направления началось в 1980-х годах, когда были разработаны планарные диоды Шоттки [119].

Появление новых технологий в течение последних 10 лет и применение современной техники, основанной на интегральных схемах, привели к высокому уровню исполнения умножителей и смесителей на диодах Шоттки для всего субтерагерцевого диапазона [120]. Уже налажен серийный выпуск нелинейных элементов на основе планарных диодов Шоттки, а также источников излучения на их основе. Так, компания Virginia Diodes (США) производит умножители частоты до 1,7 ТГц, смесители — до 0,9 ТГц, а также источники излучения на основе твердотельного генератора частоты, работающие в диапазоне 1,26–1,31 ТГц с выходной мощностью  $\approx 10$  мВт [120, 121].

Необходимо отметить, что на высоких частотах создание умножителей на диодах Шоттки с коэффициентом умножения более трёх сильно затруднено. Очевидно, что для работы на высоких частотах размеры диода Шоттки должны быть малыми, что затрудняет создание умножителей с коэффициентом умножения, большим трёх. Поэтому коэффициент умножения более высокого порядка реализуется с помощью цепочки умножителей с коэффициентами 2 и 3. Хорошими перспективами для использования в умножителях с высокими номерами гармоник и других нелинейных элементах обладают квантовые полупроводниковые сверхрешётки (СР) [122]. С использованием источников микроволнового диапазона и умножителя частоты на СР разработана серия спектрометров с регистрацией сигнала во временной области [123, 124]. В основе работы спектрометров лежит использование нестационарных эффектов взаимодействия зондирующего излучения с газом. Такой прибор обеспечивает регистрацию сигналов во временной области.

В спектрометре могут быть реализованы два режима работы: фазовая манипуляция и сканирование частоты зондирующего сигнала.

В первом режиме периодическое переключение (со сдвигом  $\pi$ ) фазы излучения, резонансно взаимодействующего со средой, приводит к процессам нестационарного излучения и поглощения и, как следствие, к периодическому возникновению и распаду наведённой макроскопической поляризации. При линейном взаимодействии излучения с газом процессы нестационарного излучения и поглощения полностью различимы, вследствие того что процесс выключения излучения может быть рассмотрен как процесс включения излучения, равного по модулю и противоположного по фазе. Если фаза когерентного спонтанного излучения (КСИ) противоположна фазе возбуждающего излучения, то сигнал временного поглощения может быть рассмотрен как

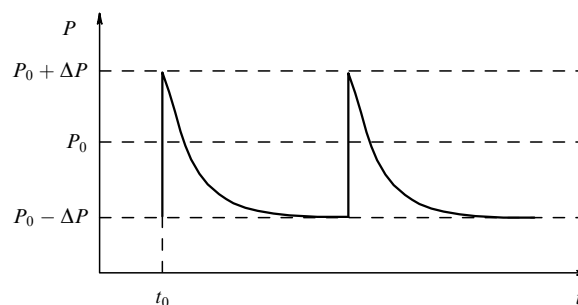


Рис. 14. Сигналы нестационарного излучения и поглощения при фазовой манипуляции воздействующего излучения.

КСИ, которое вычитается из излучения, прошедшего через ячейку поглощения. Поэтому сигнал фазовой манипуляции может быть представлен как суперпозиция двух сигналов. Первый из них имеет амплитуду, равную амплитуде источника излучения, а второй сигнал, имеющий в два раза большую амплитуду и противоположную фазу, амплитудно-модулирован прямоугольными импульсами. В момент включения второго сигнала фаза полного сигнала меняется на противоположную до тех пор, пока амплитуда остаётся постоянной. Очевидно, что величина прошедшего сигнала, вызванная возбуждением и задержкой поляризации газовых молекул, в два раза больше, чем в процессах включения и выключения поля, используемых в спектрометрах с частотной манипуляцией. На рисунке 14 представлена временная зависимость прошедшей мощности излучения в случае фазовой манипуляции микроволнового излучения с мощностью  $P_0$  и частотой  $\omega_0$ .

Часть диаграммы на рис. 14 при  $t < t_0$  соответствует режиму стационарного поглощения ( $P = P_0 - \Delta P$ , где  $\Delta P$  — мощность, поглощённая молекулами) и наведения макроскопической поляризации. В момент  $t = t_0$  возникает фазовое переключение излучения и квантовая система выходит из резонанса с полем. В этот момент  $P = P_0 + \Delta P$ . При  $t < t_0$  наведённая поляризация распадается и система возвращается в первоначальное состояние. Режим фазовой манипуляции обычно используется для обнаружения искомого газа в смеси.

Для обеспечения требований спектроскопии высокого разрешения точность установки мгновенных значений частоты источника излучения для режима фазовой манипуляции должна быть не хуже  $10^{-8}$  относительно центральной частоты излучения. Подобная точность может быть достигнута за счёт использования фазовой автоподстройки частоты (ФАПЧ) источника излучения по высокостабильному опорному синтезатору частоты, что позволяет реализовать спектральное разрешение на уровне 10 кГц, необходимое для однозначной регистрации и идентификации линий поглощения многих газов.

В качестве источника излучения в спектрометре используется лампа обратной волны (ЛОВ) (рис. 15). Питание лампы осуществляется с помощью высоковольтного источника напряжения, величина которого определяет частоту генерации. Сигнал ЛОВ проходит через ячейку, содержащую исследуемый газ, и регистрируется детектором на основе диода Шоттки. Далее в приёмном блоке протектированный сигнал усиливается и преобразуется в цифровой аналого-цифровым преобразователем. Для выделения слабых спектроскопических сигналов на фоне шумов используется специально



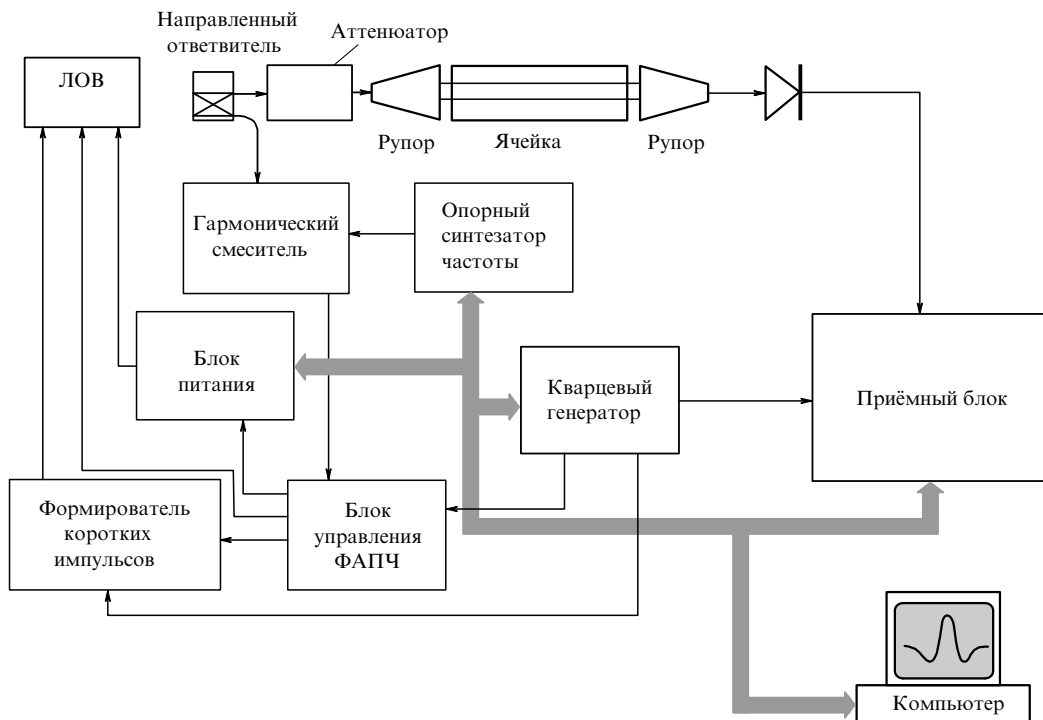


Рис. 15. Блок-схема спектрометра ТГц-диапазона с фазовой манипуляцией воздействующего излучения.

разработанный цифровой накопитель, осуществляющий в реальном времени суммирование и усреднение сигналов, поступающих на его вход.

Для реализации второго режима работы спектрометра — быстрого свипирования частоты зондирующего сигнала — необходимо выполнение следующего условия (в линейном приближении) [125]:

$$\left| \frac{d\omega}{dt} \right| \gg \Gamma^2, \tag{9}$$

где  $d\omega/dt$  — скорость свипирования,  $\Gamma$  — полуширина линии поглощения молекул. Далее рассмотрим ситуацию, в которой характеристика свипирования представляет собой пилообразную кривую (рис. 16). Тогда скорость свипирования можно задать выражением

$$\mu = \frac{2(\omega_2 - \omega_1)}{T}. \tag{10}$$

Сигнал на выходе ячейки представляет собой суперпозицию КСИ-сигнала на частоте молекулярного перехода  $\omega_0$  и прошедшего через ячейку линейно-частотно-модулированного (ЛЧМ) излучения. Амплитуда КСИ-сигнала определяется выражением

$$E_{CSR} \sim E_0 \gamma_0 l \Delta\omega_l \mu^{-1/2} g(t), \tag{11}$$

где  $E_0$  — амплитуда зондирующего излучения,  $\gamma_0$  — коэффициент молекулярного поглощения,  $l$  — длина ячейки,  $\Delta\omega_l$  — полуширина спектральной линии,  $\mu$  — скорость свипирования,  $g(t)$  — импульсная характеристика молекулярной линии поглощения. Спектроскопический сигнал, или временные вариации амплитуды излучения на выходе ячейки, даётся выражением

$$\Delta E(t) \sim E_0 \gamma_0 l \Delta\omega_l \mu^{-1/2} g(t - t_0) \sin \frac{\mu(t - t_0)^2}{2}, \tag{12}$$

где  $t_0$  — время, для которого  $\omega_l(t_0) = \omega_0$ .

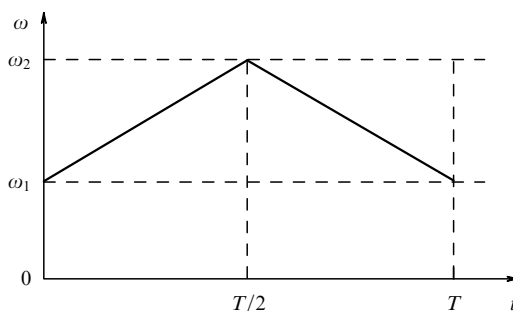


Рис. 16. Характеристика свипирования по частоте.

Для  $\gamma l \ll 1$  сигнал на выходе детектора  $U(t)$  пропорционален  $\Delta E(t)$ . Характеристика детектора определяет коэффициент пропорциональности. Для преобразования принимаемых спектроскопических сигналов  $U(t)$  к виду, характерному для традиционных импульсных фурье-спектрометров, используется следующее выражение:

$$U_1(t) = U(t) \cos \varphi(t) \pm H(U(t)) \sin \varphi(t), \tag{13}$$

где функция  $\varphi(t)$  имеет вид

$$\varphi(t) = \omega_1 t + \frac{\mu t^2}{2}, \quad 0 < t < \frac{T}{2},$$

$$\varphi(t) = \omega_2 t - \frac{\mu(t - T/2)^2}{2}, \quad \frac{T}{2} < t < T, \tag{14}$$

а  $H(U(t))$  является преобразованием Гильберта:

$$H(U(t)) = -\frac{1}{\pi} \int_{-\infty}^{\infty} \frac{U(x)}{x - t} dx. \tag{15}$$

Преобразование (15) используется для получения  $\pi/2$ -фазового сдвига для всех компонент принимаемого сигнала. Оно может быть реализовано как комбинация следующих операций: фурье-преобразования сигнала,

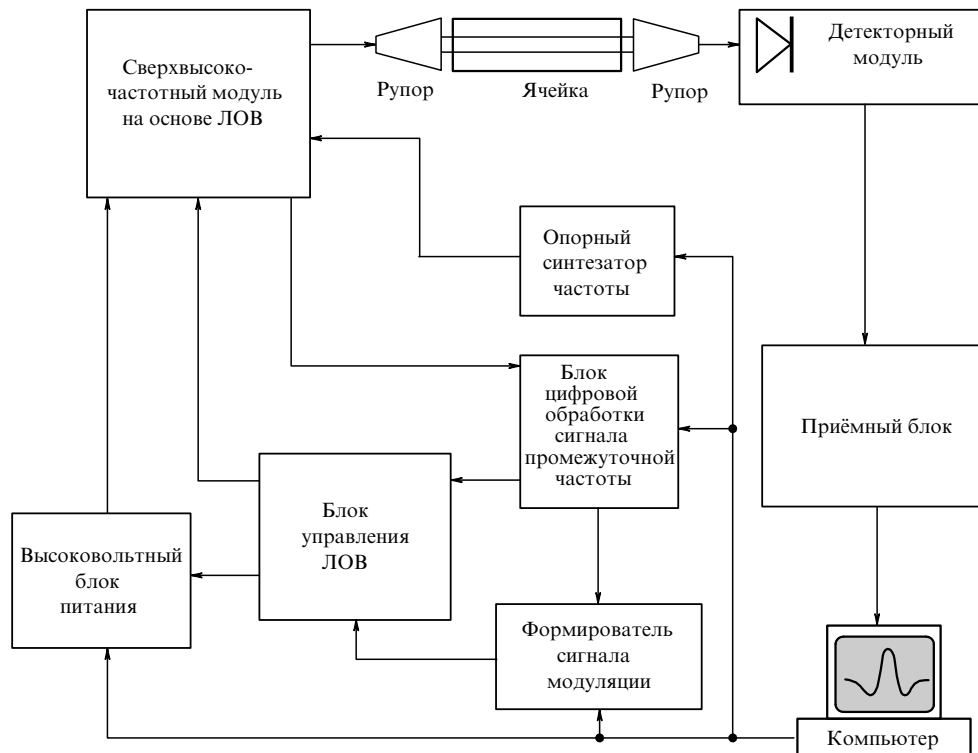


Рис. 17. Блок-схема спектрометра с быстрым свипированием частоты.

взаимозамены действительной и мнимой частей спектра и обратного преобразования Фурье.

В результате преобразования (13) получаем

$$U_1(t) \sim E_0 \gamma_0 l \Delta \omega l \mu^{-1/2} g(t - t_0) \sin [(\omega_0 - \omega_1)(t - t_0)],$$

$$0 < t < \frac{T}{2}, \quad t > t_0,$$
(16)

$$U_2(t) \sim E_0 \gamma_0 l \Delta \omega l \mu^{-1/2} g(t - t_0) \sin [(\omega_2 - \omega_0)(t - t_0)],$$

$$\frac{T}{2} < t < T, \quad t > t_0.$$

Фурье-преобразование полученных в обоих полупериодах свипирования сигналов, описываемых выражением (16), даёт исходную спектральную характеристику линии поглощения с центральной частотой  $\omega_0 - \omega_1$  для  $0 < t < T/2$  или  $\omega_2 - \omega_0$  для  $T/2 < t < T$ . Полученная интенсивность спектральной линии пропорциональна  $\gamma_0 l \sqrt{\Delta \omega l / \mu}$ .

Характеристики, полученные в результате преобразования сигналов в первом и втором полупериоде свипирования, могут анализироваться отдельно либо суммироваться для улучшения соотношения сигнал-шум. Вследствие линейного характера операций и применимости принципа суперпозиции даже при большом числе спектральных линий в диапазоне сканирования, результат такой обработки даёт адекватное представление спектра.

Таким образом, режим сканирования по частоте позволяет проводить исследование состава смеси или одновременно измерять концентрации нескольких газов. Широкодиапазонные измерения в сканирующем режиме дают возможность за несколько долей секунды регистрировать одновременно линии поглощения нескольких газов. Схема спектрометра с быстрым свипированием

частоты показана на рис. 17. Точность установки мгновенных значений частоты источника излучения в данном случае должна быть не хуже  $10^{-6}$ , что, так же как и в предыдущем случае, реализуется с помощью системы ФАПЧ. Сигнал, управляющий частотой ЛОВ, подаётся либо на опорный вход высоковольтного блока питания, либо непосредственно на анод лампы, который соединён с корпусом прибора через небольшое сопротивление. Автоподстройка частоты ЛОВ осуществляется по высокостабильному опорному синтезатору частоты. Для формирования свип-сигнала — напряжения, управляющего свипированием частоты ЛОВ, применяется быстродействующий 16-разрядный АЦП, на выходе которого формируется сигнал, близкий по виду к треугольному. Приёмная часть спектрометра включает в себя детекторный модуль и цифровой приёмный блок.

Детекторный модуль содержит детекторную головку с диодом Шотки, малошумящий предварительный усилитель с цепью подачи смещения на детектор и фильтр низких частот (ФНЧ). Измерение выпрямленного постоянного напряжения на детекторе (на входе ФНЧ) позволяет определять интенсивность спектральных линий без каких-либо предварительных калибровок. Сигнал с выхода предусилителя поступает на вход быстродействующего АЦП, а затем на быстродействующий цифровой накопитель, который производит суммирование и усреднение спектроскопических сигналов в реальном времени. Далее данные передаются в компьютер, где усреднение может быть продолжено. Когерентное накопление сигналов позволяет повысить отношение сигнал-шум и, следовательно, чувствительность спектроскопических измерений.

Управляет основными узлами спектрометра, а также обрабатывает спектроскопические сигналы встроенный компьютерный модуль.

Спектрометры на основе нестационарных эффектов демонстрируют наилучшее приближение к теоретическому пределу чувствительности при доплеровском разрешении. При длине ячейки  $l = 1$  м и времени измерения 1 с чувствительность спектрометра составляет  $5 \times 10^{-10}$  см<sup>-1</sup>. При этом точность измерения интенсивности линии поглощения (без предварительной калибровки)  $\leq 5\%$ . Точность установки частоты составляет  $10^{-9}$  от несущей.

Применение ТГц-спектрометров для регистрации наиболее важных биомаркеров в ВВ, таких как окись азота, ацетон, аммиак, окись углерода, продемонстрировано в работе [126]. Достигнутая чувствительность ТГц-спектрометров на нестационарных эффектах пока находится на уровне нескольких сотен ppb, но ведутся работы по её повышению [127, 128].

Таким образом, прецизионные спектрометры терагерцевого диапазона обеспечивают селективность, высокую достоверность и высокую скорость измерений, а также возможность одновременного обнаружения нескольких газов-маркеров. Улучшение чувствительности этих методов совместно с разработкой компактной и простой в использовании конструкции прибора могут дать надёжный метод анализа ВВ.

## 6. Заключение

В настоящее время изучение компонентного состава ВВ представляет собой активно развивающуюся область исследований на стыке медицины, физики и химии. Несмотря на то что существует ещё множество вопросов о происхождении и роли многих биомаркеров, достигнутые в этом направлении успехи позволяют говорить о перспективности и необходимости его дальнейшего развития. В частности, высокие требования к характеристикам приборов для изучения ВВ стимулировали развитие технологий газоанализа, что привело к появлению серии коммерческих анализаторов для наиболее простых биомаркеров. В то же время был определён круг технических задач, которые ещё предстоит решить физикам и инженерам для широкого распространения диагностики на основе анализа ВВ, особенно в клиниках. В связи с этим методы и приборы терагерцевой спектроскопии представляются наиболее перспективными, поскольку они практически избавлены от многих недостатков других методов, описанных выше.

Обнаружение ряда устойчивых биомаркеров социально значимых заболеваний стимулировало развитие нового направления, известного как метаболомический анализ. Его целью является определение многопараметрического отклика организма на генетические модификации, патофизиологическую стимуляцию и влияние окружающей среды. Такой подход подразумевает определение характерных метаболитов, например компонентов выдыхаемого воздуха, для составления "метаболического профиля" конкретного патологического состояния.

Внедрение метаболомического анализа даст возможность определять субфенотипы заболевания, а также прогнозировать реакцию организма на конкретный вид терапии, что будет способствовать развитию эффективной, персонализированной медицины. Это в свою очередь должно стимулировать развитие новых методов точных физических измерений и создание соответствующей аппаратуры.

Работа выполнена при поддержке программой Президиума РАН "Фундаментальные науки — медицине", грантом Правительства Российской Федерации 11.G34.31.0066, проектом TeraDec 047.018.005 и грантом (соглашение от 27 августа 2013 г. № 02.В.49.21.0003 между МОН РФ и ННГУ), а также при частичной поддержке Сколковским институтом науки и технологии в рамках SkolTech/MIT Initiative.

## Список литературы

- Pauling L et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **68** 2374 (1971)
- Степанов Е В *Диодная лазерная спектроскопия и анализ молекул-биомаркеров* (М.: Физматлит, 2009)
- Pauwels R A, Rabe K F *Lancet* **364** 613 (2004)
- Hurd S S, Pauwels R *Pulmonary Pharmacology Therapeutics* **15** 353 (2002)
- National Asthma Education and Prevention Program, Expert Panel Report 2: Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma (NIH Publ., No.97-4051) (Bethesda, MD: National Institute of Health, National Heart, Lung and Blood Institute, 1997); [http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/archives/epr-2/asthgdln\\_archive.pdf](http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/archives/epr-2/asthgdln_archive.pdf)
- Fabbri L M, in *Breath Analysis Summit 2011, Intern. Conf. on Breath Research, 11–14 September 2011, Parma, Italy. Abstract Book* (Piacenza: Nuova Editrice Berti, 2011) p. 15
- Alving K et al. *Eur. Respir. J.* **6** 1368 (1993)
- Silkoff P E et al. *Chest* **119** 1322 (2001)
- Dweik R A, in *Breath Analysis Summit 2011, Intern. Conf. on Breath Research, 11–14 September 2011, Parma, Italy. Abstract Book* (Piacenza: Nuova Editrice Berti, 2011) p. 27
- "Recommendations for standardized procedures for the online and offline measurement of exhaled lower respiratory nitric oxide and nasal nitric oxide in adults and children — 1999" *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **160** 2104 (1999)
- "ATS/ERS recommendations for standardized procedures for the online and offline measurement of exhaled lower respiratory nitric oxide and nasal nitric oxide, 2005" *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **171** 912 (2005)
- George S C et al. *J. Appl. Physiol.* **96** 831 (2004)
- Matthew M R et al. *J. Breath. Res.* **5** 016003 (2011)
- Loukides S, in *Breath Analysis Summit 2011, Intern. Conf. on Breath Research, 11–14 September 2011, Parma, Italy. Abstract Book* (Piacenza: Nuova Editrice Berti, 2011) p. 59
- Antczak A et al. *Respir. Med.* **94** 416 (2000)
- Mazzone P J. *Breath Res.* **6** 027106 (2012)
- "The National Lung Screening Trial: Overview and study design" *Radiology* **258** 243 (2010); <http://dx.doi.org/10.1148/radiol.10091808>
- Hall W B et al. *Arch. Int. Med.* **169** 1961 (2009)
- Iribarren C et al. *Am. J. Med.* **121** 989 (2008)
- Phillips M et al. *Cancer biomarkers* **3** 95 (2007)
- Gaspar E M et al. *J. Chromatogr. A* **1216** 2749 (2009)
- Westhoff M et al. *Thorax* **64** 744 (2009)
- Poli D et al. *Acta Biomed.* **79** S1 64 (2008)
- Kischkel S et al. *Clin. Chim. Acta* **411** 1637 (2010)
- Poli D, in *Breath Analysis Summit 2011, Intern. Conf. on Breath Research, 11–14 September 2011, Parma, Italy. Abstract Book* (Piacenza: Nuova Editrice Berti, 2011) p. 194
- de Gennaro G et al. *Analyt. Bioanal. Chem.* **398** 3043 (2010)
- Kazemi S et al. *J. Res. Med. Sci.* **16** 1097 (2011)
- Wardi J et al. *J. Clin. Gastroenterology* **46** 293 (2012)
- Redéon S et al. *Gastroenterology Res. Practice* **2011** 940650 (2011)
- Вакс В Л и др., в сб. *Оптика — XXI век. Междунар. конгресс. Сб. трудов конф. "Фундаментальные проблемы оптики — 2010", Сб. трудов семинаров "Всероссийский семинар по терагерцевой оптике и спектроскопии", "Всероссийский семинар по оптическим метаматериалам, фотонным кристаллам и наноструктурам"* Т. 2 (Под ред. В Г Беспалова, С А Козлова) (СПб.: ИТМО, 2010) с. 382
- Pelli M A (M.D.) et al. *Diseases Colon Rectum* **42** 71 (1999)
- Dallinga J W et al., in *Breath Analysis Summit 2011, Intern. Conf. on Breath Research, 11–14 September 2011, Parma, Italy. Abstract Book* (Piacenza: Nuova Editrice Berti, 2011) p. 118
- World Gastroenterology Organisation (WGO) Practice Guideline: Malabsorption, [http://www.worldgastroenterology.org/assets/downloads/en/pdf/guidelines/13\\_malabsorption\\_en.pdf](http://www.worldgastroenterology.org/assets/downloads/en/pdf/guidelines/13_malabsorption_en.pdf)
- Hamilton L H *Breath Test and Gastroenterology* 2nd ed. (Milwaukee, WI: QuinTron Instrument Co., 1998)
- Altomare D F et al. *Brit. J. Surgery* **100** 144 (2013)

36. Galassetti P, in *Breath Analysis Summit 2011, Intern. Conf. on Breath Research, 11–14 September 2011, Parma, Italy. Abstract Book* (Piacenza: Nuova Editrice Berti, 2011) p. 111
37. Tisch U et al., in *Breath Analysis Summit 2011, Intern. Conf. on Breath Research, 11–14 September 2011, Parma, Italy. Abstract Book* (Piacenza: Nuova Editrice Berti, 2011) p. 157
38. Дорохова Е Н, Прохорова Г В *Аналитическая химия. Физико-химические методы анализа* (М.: Высш. школа, 1991)
39. Bucca C et al. *J. Breath Res.* **6** 027104 (2012)
40. Perri F, Andriulli A (Eds) *Proc. Intern. Congress on Clinical Application of Breath Tests in Gastroenterology and Hepatology, Rome, 1998*, p. 212
41. Persson M G, Wilkund N P, Gustafsson L E *Am. Rev. Respir. Dis.* **148** 1210 (1993)
42. Bedfont Scientific Ltd: Gastrolyzer, <http://www.bedfont.com/gastrolyzer>
43. Ledochowski M et al. *Clin. Chim. Acta* **311** 119 (2001)
44. Low E C T, Ong M C C, Tan M *Singapore Med. J.* **45** 578 (2004)
45. Pisi R et al. *J. Asthma* **47** 805 (2010)
46. Chou J *Hazardous Gas Monitors: A Practical Guide to Selection, Operation and Applications* (New York: McGraw-Hill, 2000)
47. Gundermann K-D, McCapra F *Chemiluminescence in Organic Chemistry* (Berlin: Springer-Verlag, 1987)
48. Garcia-Campana A M, Baeyens W R G (Eds) *Chemiluminescence in Analytical Chemistry* (New York: Marcel Dekker, 2001)
49. Oh K S, Woo S I *Sci. Technol. Adv. Mater.* **12** 054211 (2011)
50. Artlich A et al. *Biol. Neonate* **79** 21 (2001)
51. Silkoff Ph J. *Breath Res.* **2** 037001 (2008)
52. Cristescu S M et al. *J. Breath Res.* **7** 017104 (2013)
53. Silkoff P E et al. *J. Allergy Clin. Immunol.* **114** (5) 1241 (2004)
54. Boot J D et al. *Respiratory Med.* **102** 1667 (2008)
55. de Lacy Costello B P J, Ewen R J, Ratcliffe N M *J. Breath Res.* **2** 037011 (2008)
56. Stetter J R, Penrose W R, Yao Sh J. *Electrochem. Soc.* **150** S11 (2003)
57. Хмельницкий П А, Бродский Е С *Хромато-масс-спектрометрия* (Сер. "Методы аналитической химии") (М.: Химия, 1984)
58. Esterbauer H *Pathol. Biol.* **44** 25 (1996)
59. Zemskov V S, Khrapach V V, Liashenko V A *Klin.-Khir.* **11** 9 (1992)
60. Tangerman A et al. *J. Breath Res.* **6** 017102 (2012)
61. Beyermann K *Organic Trace Analysis* (Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 1982); Байерман К *Определение следовых количеств органических веществ* (М.: Мир, 1987)
62. Schwarz K et al. *J. Breath Res.* **3** 027003 (2009)
63. Taucher J et al. *Rapid Commun. Mass Spectrom.* **11** 1230 (1997)
64. Blake R S *Analyt. Chem.* **76** 3841 (2004)
65. Herbig J et al. *J. Breath Res.* **3** 027004 (2009)
66. Spanel P, Smith D *Eur. J. Mass Spectrom.* **13** 77 (2007)
67. Boshier P R et al. *Analyst* **136** 3233 (2011)
68. Smith D, Spanel P *Trends Analyt. Chem.* **30** 945 (2011)
69. Dummer J F et al. *J. Breath Res.* **4** 046001 (2010)
70. Amann A et al. *Eur. Respir. Soc. Monograph* **49** 96 (2010)
71. Matthews D E, Hayes J M *Analyt. Chem.* **50** 1465 (1978)
72. Phillips M et al. *Lancet* **353** 1930 (1999)
73. Phillips M et al. *J. Breath Res.* **4** 026003 (2010)
74. Fuchs P et al. *Int. J. Cancer* **126** 2663 (2010)
75. Griffiths P R, de Haseth J A *Fourier Transform Infrared Spectrometry* 2nd ed. (Hoboken, NJ: Wiley-Intersci., 2007)
76. Морозов А Н, Светличный С И *Основы Фурье-спектроадиометрии* (М.: Наука, 2006)
77. Nasim H, Jamil Ya *Laser Phys. Lett.* **10** 043001 (2013)
78. Roller Ch et al. *Appl. Opt.* **41** 6018 (2002)
79. Schmidt F M et al. *J. Breath Res.* **5** 046004 (2011)
80. Paldus B, Kachanov A, in *Handbook of Atomic, Molecular, and Optical Physics* (Ed. G Drake) (Berlin: Springer-Verlag, 2006) p. 633
81. Fritsch Th, Hering P, Mürtz M *J. Breath Res.* **1** 014002 (2007)
82. Heinrich K et al. *Appl. Phys. B* **95** 281 (2009)
83. Wang C *Sensors* **9** 8230 (2009)
84. Crosson E R et al. *Analyt. Chem.* **74** 2003 (2002)
85. Ивашкин В Т и др. *Труды ИОФАН* **61** 253 (2005)
86. Roller Ch et al. *Appl. Phys. B* **95** 281 (2009)
87. Lachish U et al. *Rev. Sci. Instrum.* **58** 923 (1987)
88. Kosterev A A, Tittel F K *Appl. Opt.* **43** 6213 (2004)
89. Wojtas J et al. *Opto-Electron. Rev.* **20** 26 (2012)
90. D'Amato F, Mazzinghi P, Castagnoli F *Appl. Phys. B* **75** 195 (2002)
91. Skeldon K D *Respir. Med.* **100** 300 (2006)
92. Skeldon K et al. *Appl. Opt.* **44** 4712 (2005)
93. Halmer D et al. *Opt. Lett.* **30** 2314 (2005)
94. Becker J F *Appl. Opt.* **31** 1921 (1992)
95. Faist J et al., in *Mid-Infrared Coherent Sources and Applications* (Eds M Ebrahim-Zadeh, I T Sorokina) (New York: Springer, 2008) p. 171
96. Scalfari G et al. *Laser Photon. Rev.* **3** 45 (2009)
97. Zeller W et al. *Sensors* **10** 2492 (2010)
98. Bai Y et al. *Appl. Phys. Lett.* **99** 261104 (2011)
99. Lu Q Y et al. *Appl. Phys. Lett.* **98** 181106 (2011)
100. Bai Y et al. *Appl. Phys. Lett.* **98** 181102 (2011)
101. Guimbaud C *Measur. Sci. Technol.* **22** 075601 (2011)
102. Lee B G *IEEE Photon. Technol. Lett.* **21** 914 (2009)
103. Luo G P *IEEE J. Quantum Electron.* **38** 486 (2002)
104. Moeskops B *Appl. Phys. B* **82** 649 (2006)
105. J Mandon et al. *J. Biomed. Opt.* **17** 017003 (2012)
106. Lewicki R et al. *Proc. SPIE* **7945** 79450K (2011)
107. Козинцев В И и др. *Лазерный оптико-акустический анализ многокомпонентных газовых смесей* (М.: МГТУ им. Н.Э. Баумана, 2003)
108. McCurdy M R *J. Biomed. Opt.* **12** 034034 (2007)
109. Lewicki R et al. *Opt. Express* **15** 7357 (2007)
110. Dexeimer S L (Ed.) *Terahertz Spectroscopy: Principles and Applications* (Boca Raton: CRC Press, 2008)
111. Bründermann E, Hübers H-W, Kimmitt M *Terahertz Techniques* (Heidelberg: Springer, 2012)
112. Братман В Л, Литвак А Г, Суворов Е В *УФН* **181** 867 (2011); Bratman V L, Litvak A G, Suvorov E V *Phys. Usp.* **54** 837 (2011)
113. Мухин А А и др. *УФН* **179** 904 (2009); Mukhin A A et al. *Phys. Usp.* **52** 851 (2009)
114. Brown E R *Proc. SPIE* **7938** 793802 (2011)
115. Preu S et al. *J. Appl. Phys.* **109** 061301 (2011)
116. Park I et al. *Meas. Sci. Technol.* **19** 065305 (2008)
117. Hindle F et al. *Sensors* **9** 9039 (2009)
118. Mouret G et al. *Opt. Express* **17** 22031 (2009)
119. Bishop W L et al., in *Proc. IEEE MTT-S Intern. Microwave Symp., Las Vegas, USA, June 9–11, 1987*, p. 607
120. Weikle R M, Crowe T W, Kollberg E L *Int. J. High Speed Electron. Syst.* **13** 429 (2003)
121. Virginia Diodes, Inc., <http://vadiodes.com/>
122. Winnerl S et al. *Phys. Rev. B* **56** 10303 (1997)
123. Vaks V J. *Infrared Millimeter Terahertz Waves* **33** 43 (2012)
124. Вакс В Л и др. *Изв. вузов. Радиофизика* **51** 490 (2008); Vaks V L et al. *Radiophys. Quantum Electron.* **51** 493 (2008)
125. Khodos V V, Ryndyk D A, Vaks V L *Eur. Phys. J. Appl. Phys.* **25** 203 (2004)
126. Вакс В Л и др. *Оптический журн.* **79** (2) 9 (2012); Vaks V L et al. *J. Opt. Technol.* **79** 66 (2012)
127. Vaks V et al. *J. Appl. Phys.* **111** 074903 (2012)
128. Вакс В Л и др. *ФТТ* **52** 2100 (2010); Vaks V L et al. *Phys. Solid State* **52** 2241 (2010)

### Exhaled breath analysis: physical methods, instruments and medical diagnostics

V.L. Vaks, E.G. Domracheva, E.A. Sobakinskaya, M.B. Chernyaeva

*Institute for Physics of Microstructures, Russian Academy of Sciences, ul. Ul'yanova 46, GSP-105, 603950 Nizhny Novgorod, Russian Federation; Lobachevsky State University of Nizhny Novgorod (National Research University), prosp. Gagarina 23, 603950 Nizhny Novgorod, Russian Federation*  
 Tel. +7 (831) 417 94 57. Fax +7 (831) 417 94 64. E-mail: [vax@ipmras.ru](mailto:vax@ipmras.ru); [elena@ipmras.ru](mailto:elena@ipmras.ru)

This paper reviews the analysis of exhaled breath, a rapidly growing field in noninvasive medical diagnostics which is the intersection of physics, chemistry and medicine. Current data are presented on gas markers in human breath and how they are related to human diseases. Various physical methods for breath analysis are described. It is shown how measurement precision and data volume requirements have stimulated technological developments and identified the problems that need to be solved to put this method into clinical practice.

PACS numbers: 07.07.Df, 07.57.Pt, **33.20**. – t, 87.85.Ox

Bibliography — 128 references

*Uspekhi Fizicheskikh Nauk* **184** (7) 739–758 (2014)

DOI: 10.3367/UFNr.0184.201407d.0739

Received 8 May 2013, revised 11 October 2013

*Physics – Uspekhi* **57** (7) (2014)