

Методы и средства спектроскопии терагерцового частотного диапазона для различных приложений

В.Л.Вакс

Терагерцовый (ТГц) частотный диапазон является привлекательным для спектроскопических исследований, так как здесь лежат сильные линии поглощения многих молекул. Это дает возможность изучение молекул, линии поглощения которых в других диапазонах являются очень слабыми (например, металлоорганические молекулы). Существует достаточно большое количество возможностей применения ТГц излучения в научных исследованиях и прикладных областях: астрофизика, экология и мониторинг окружающей среды, *hi-tech*, анализ высокочистых веществ, системы связи и безопасности и др. В настоящее время во всем мире ведутся разработки по созданию методик применения излучения ТГц частотного диапазона для задач медицины и биологии. Связано это, прежде всего, с тем, что в этом диапазоне лежат наиболее сильные линии поглощения многих веществ (например, вода, аммиак, спирты). Так же необходимо отметить, что в терагерцовом диапазоне находятся частоты колебаний больших групп атомов, образующих молекулу и колебания водородных связей многих органических веществ, представляющих интерес для биологии и медицины (белки, молекулы ДНК). Они являются очень чувствительными к геометрической форме молекулы, ее окружению и играют важную роль в биохимических реакциях. Кроме того, ТГц излучение не является ионизирующим и, следовательно, опасным для биологических объектов, как часто используемое рентгеновское, что дает возможность использовать его *in vivo*. Все эти факторы позволяют применять ТГц спектрометры для многих исследований: идентификация биомолекул, в том числе определение их мутаций и различных конформационных состояний; изучение биологических тканей, в частности, подповерхностных слоев, что напрямую связано с диагностикой глубины их поражения (например, вследствие ожога), наличия опухолей, некроза и других патологических процессов. Для решения последней задачи в настоящее время активно разрабатываются методы ТГц имиджинга, так как в данный момент такая диагностика осуществляется в основном только инвазивными методами, что не всегда приемлемо. Так же ведутся исследования в области неинвазивной диагностики различных заболеваний организма. Показано, что спектроскопический анализ выдыхаемого воздуха в ТГц диапазоне может быть эффективным неинвазивным диагностическим средством.

Для аналитической спектроскопии, когда частоты исследуемых веществ хорошо известны, достаточно узкополосных источников излучения. Спектроскопические требования к характеристикам источника излучения определяются доплеровским разрешением и возможностью измерения частоты с точностью $\sim 10^{-8}$ - 10^{-10} .

В связи с интенсивным освоением ТГц диапазона возникает необходимость разработки новых источников и приемников ТГц излучения для спектроскопических приложений. Одним из направлений, развиваемых в связи с получением источников излучения ТГц и субТГц диапазона, является использование оптических методов. Лазеры на свободных электронах применяются как перестраиваемые источники мощного ТГц излучения. Но, из-за больших размеров и стоимости, недостаточной стабильности частоты их применение ограничено лабораторией. Современные молекулярные лазеры – это компактные приборы, работающие в диапазоне до нескольких ТГц, с хорошей стабильностью частоты и выходной мощностью излучения порядка нескольких десятков мВт. Основным недостатком таких приборов является невозможность перестройки частоты, т.е. генерация происходит на фиксированных частотах, которые только в исключительных случаях могут совпадать с аналитическими линиями поглощения исследуемых газов. На сегодняшний день существует два возможных способа генерации импульсов ТГц излучения устройствами настольного типа. Это использование фотопроводящих переключателей, облучаемых сверхкороткими лазерными импульсами и метод оптической ректификации сверхкоротких лазерных импульсов в нелинейных кристаллах.

На данный момент фотопроводящие переключатели производят ТГц импульсы с энергией выше 0.4 мкДж [1] и средней мощностью порядка 40 мкВт [2]. Однако, спектральный максимум этих импульсов лежит ниже 1 ТГц. В отличие от фотопроводящих переключателей метод оптической ректификации [3] позволяет генерировать импульсы, спектральный максимум которых находится в районе нескольких десятков ТГц [4]. Но как обычно для генерации импульсов с высокой энергией необходимо выполнение условия согласования фаз между оптическим и ТГц импульсами. Сложность в достижении фазового согласования в широком диапазоне ТГц частот создает фундаментальные ограничения для этого метода.

Сейчас в ТГц спектроскопии применяется метод оптической ректификации, что позволяет получить спектральное разрешение порядка 1 см^{-1} . Но для прецизионных спектроскопических измерений необходимо улучшить спектральное разрешение и стабильность частоты.

Другое направление работ в освоении ТГц частотного диапазона связано с продвижением классических методов, реализованных в миллиметровом диапазоне длин волн. Это, в первую очередь, относится к созданию синтезаторов частоты, работающих в ТГц частотном диапазоне на основе ламп обратной волны (ЛОВ). Основной частью такого терагерцового источника является синтезатор частот, который представляет из себя систему последовательного умножения (на основе фазовой автоподстройки частоты (ФАПЧ) генераторов различных диапазонов), частоты опорного синтезатора, как правило, сантиметрового диапазона длин волн. Впервые описанный в [5] субмиллиметровый синтезатор частот, работающий на частотах до 840 ГГц, имеет 6 колец умножения частоты. Традиционно в качестве нелинейного элемента в гармонических смесителях гигагерцового диапазона частот широко применяются планарные полупроводниковые диоды с барьером Шоттки [6-12]. Однако применение диодов с барьером Шоттки в терагерцовом диапазоне требует увеличения предельной частоты работы диода, f_p (верхней границы рабочего диапазона диода), что затруднено по причине ряда существующих ограничений. С одной стороны, предельная частота определяется особенностями физических процессов, протекающих в полупроводниковой структуре: в частности, для диодов с барьером Шоттки инерционностью электронов при пролете активной области. Так, время пролета для лучших диодов составляет порядка 1 пс [11]. С другой стороны, предельная частота в значительной степени обусловлена влиянием паразитных емкости C и последовательного сопротивления R_s диода: $f_p = 1/(2\pi R_s C)$.

Сопротивление диода включает сопротивление толщи полупроводника, контактных соединений и выводов диода. Емкость диода с барьером Шоттки с площадью активной области несколько квадратных микрон в настоящее время составляет не менее 3 фФ [9-11], а уменьшение последовательного сопротивления диода путем увеличения легирования полупроводника ограничено концентрацией примеси $5 \cdot 10^{17} \text{ см}^{-3}$ [10, 11].

Более короткие времена отклика и меньшие емкости были получены путем создания планарных диодов на основе полупроводниковых сверхрешеток [13, 14, 15]. Особенностью вольт-амперной характеристики сверхрешеток является наличие участка с отрицательной дифференциальной проводимостью [8], которая сохраняется вплоть до частот выше 1 ТГц [9]. Совокупность этих свойств делает сверхрешетки весьма привлекательным объектом исследований, так как изготовленные на их основе генераторы и умножители частоты, а так же детекторы и смесители могут быть использованы при создании новых твердотельных источников и приемников электромагнитных колебаний терагерцового диапазона частот.

Все же существующие в настоящее время традиционные источники, такие как лампа обратной волны, работающие в диапазоне 100-1000 ГГц, очень дороги, имеют большие размеры, достаточно небольшое время эксплуатации и требуют высоковольтного питания.

Недавно появился новый тип твердотельных источников когерентного терагерцового излучения, обладающих высокой эффективностью – квантовые каскадные лазеры (ККЛ)

[16,17]. Этот тип лазеров позволяет получить достаточно высокую мощность излучения (порядка нескольких мВт). Рабочая температура достигает в настоящее время 225 К, и может обеспечиваться элементами Пелтье. Дизайн полупроводниковых структур позволяет изменять частоту рабочего межзонного перехода в широких пределах от 4.8 до 1.2 ТГц. В литературе уже появились работы, где сообщается о применении ККЛ в гетеродинных приемниках ТГц диапазона. Эти и многие другие результаты, полученные за последние годы, дают основания считать, что ККЛ в ближайшем будущем станут перспективными источниками ТГц излучения полезными для многих приложений, включая ТГц-спектроскопию.

Разработка приемных систем в ТГц диапазоне частот так же представляет актуальную задачу, которой посвящено большое количество работ. Для регистрации непрерывного излучения в диапазоне 100÷1600 ГГц разработаны сверхпроводящие приемники, чувствительность которых близка к квантовому пределу. Полоса их приема составляет порядка 10%. Для более высоких частот чувствительность таких болометров на порядок меньше. Особый интерес сейчас вызывают смесители на горячих электронах (НЕВ), работающие в диапазоне до 6 ГГц при гелиевых температурах. Они активно используются в ТГц системах с гетеродинным приемом, где роль гетеродина играет, например, квантово-каскадный лазер. Необходимость охлаждения до криогенных температур делает такие приборы сложными в эксплуатации, увеличивает габариты и стоимость. Традиционно используемые детекторы, работающие при комнатной температуре (пьезоэлектрики, полупроводниковые болометры, термопары) имеют неплохую чувствительность в ТГц диапазоне, но их быстродействие ограничивается десятками мс. Смесители на основе диодов Шоттки, работающие при комнатной температуре, имеют чувствительность на порядок хуже, чем сверхпроводящие приемники и работают лишь в диапазоне до 2.5 ТГц.

Наилучшее приближение к теоретическому пределу чувствительности при высокой разрешающей способности (около десятков кГц) ограниченной лишь эффектом Доплера обеспечивает метод нестационарной спектроскопии на основе эффекта свободно затухающей поляризации.

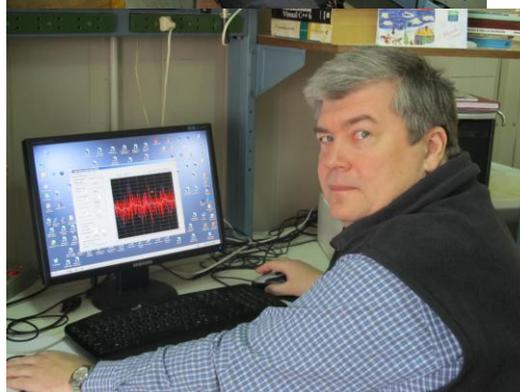
Наша группа разрабатывает и реализует нестационарные газовые спектрометры ТГц частотного диапазона и использует их для различных приложений. К достоинствам разработанных спектрометров относятся высокие чувствительность и спектральное разрешение, возможность измерений в режиме реального времени, а также удобство в использовании. Для обеспечения необходимых характеристик в отделе терагерцовой спектроскопии разрабатываются и реализуются высокостабильные спектрально чистые источники излучения субТГц и ТГц частотных диапазонов и высокочувствительные приемные системы.

Основным подходом, применяемым при создании приборов, является умножение частоты высокостабильных опорных синтезаторов. Для этого используются умножители частоты на основе полупроводниковых наноструктур – квантовых сверхрешеток (КПСР), обладающих низкими величинами инерционности и паразитной емкости, а также присутствием отрицательной дифференциальной проводимости (до 1 ТГц) на вольтамперной характеристике.

НАПРАВЛЕНИЯ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ОТДЕЛА ТГц СПЕКТРОМЕТРИИ



I. Развитие методов нестационарной спектроскопии ТГц частотного диапазона: разработка синтезаторов, генераторов гармоник на КПСР, спектрометров субТГц и ТГц частотных диапазонов.



II. Аналитические исследования: определение примесей в высокочистых веществах, мониторинг химических процессов *in situ* в *hi-tech*.

III. Биология и медицина: неинвазивная медицинская диагностика на основе анализа выдыхаемого воздуха, определение жизнеспособности трансплантатов с помощью анализа промывочной жидкости.

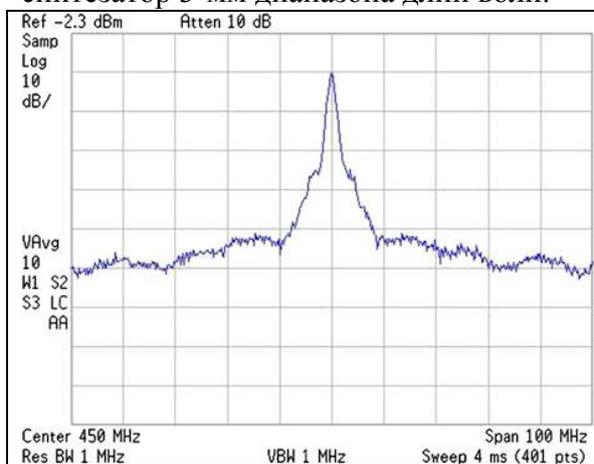
IV. Экология и безопасность: изучение спектра токсичных веществ, обнаружение вредных соединений в атмосфере.



Разработка и реализация источников и приемников излучения для нестационарной спектроскопии ТГц частотного диапазона

Синтезаторы частоты (667–857 ГГц, 789–968 ГГц, 882–1100 ГГц).

Приборы выполнены на основе лампы обратной волны (ЛОВ). Важнейшей частью конструкции синтезаторов является система фазовой автоподстройки частоты (ФАПЧ) по 37й-55й гармонике опорного синтезатора (с верхней частотой до 20 ГГц). Это фактически означает, что в качестве опорного может использоваться серийный синтезатор (например, фирмы Agilent). Для синтезатора 882÷1100 ГГц в качестве опорного используется синтезатор 3-мм диапазона длин волн.



Спектр излучения синтезатора на центральной частоте 950 ГГц



Синтезатор 882–1100 ГГц

Гетеродинный приемник

Для достижения высокой чувствительности нами разработаны гетеродинные приемники на основе высокостабильного низкочастотного синтезатора, смесителей и умножителей на квантовых полупроводниковых сверхрешетках. Для дальнейшего увеличения чувствительности спектрометров нами разрабатываются гетеродинные приемники на НЕВ-детекторах (болометры на горячих электронах) (совместно с Московским Педагогическим Университетом).

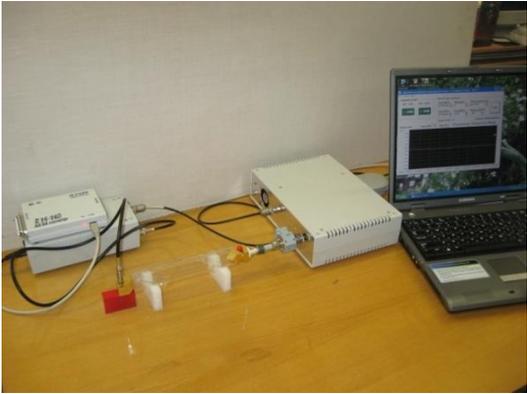
Разработка и создание нестационарных ТГц спектрометров

Сущность метода нестационарной спектроскопии заключается в следующем: Периодическое переключение фазы (или частоты) излучения, резонансно взаимодействующего со средой, создает процессы переходного излучения и поглощения, периодическое возникновение и распад индуцированной макроскопической поляризации. Спектрометры на нестационарных эффектах могут быть реализованы в двух вариантах: фазовой манипуляции воздействующего на газ излучения, быстрого свипирования по частоте.

Спектрометр с фазовой манипуляцией воздействующего на газ излучения на ЛОВ

Рабочий диапазон частот	118-178 ГГц (может быть расширен до 37-720 ГГц)	
Точность установки частоты	10^{-9}	
Чувствительность ($l=1\text{м}$, $T_{\text{измер}}/N_{\text{точек}}=1\text{с}$)	$5 \cdot 10^{-10} \text{см}^{-1}$	
Минимальное время измерения	$1 \cdot 10^{-6} \text{с}$	
Точность измерения интенсивности линии поглощения (без предварительной калибровки)	$\leq 5\%$	
Мощность микроволнового излучения	$\geq 10 \text{мВт}$	

Спектрометр с фазовой манипуляцией воздействующего на газ излучения на твердотельных источниках

Рабочий диапазон частот	1-2,5 ТГц	
Точность установки частоты	10^{-9}	
Диапазон частот источника излучения – Генератора Ганна	89-117 ГГц	
Диапазон частот опорного синтезатор	8-12,5 ГГц	
Инструментальная ширина линии	$< 10 \text{кГц}$	
Чувствительность ($l=1\text{м}$, $T_{\text{измер}}/N_{\text{точек}}=1\text{с}$)	$5 \cdot 10^{-10} \text{см}^{-1}$	
Минимальное время измерения	$1 \cdot 10^{-6} \text{с}$	
Точность измерения интенсивности линии поглощения (без предварительной калибровки)	$\leq 5\%$	

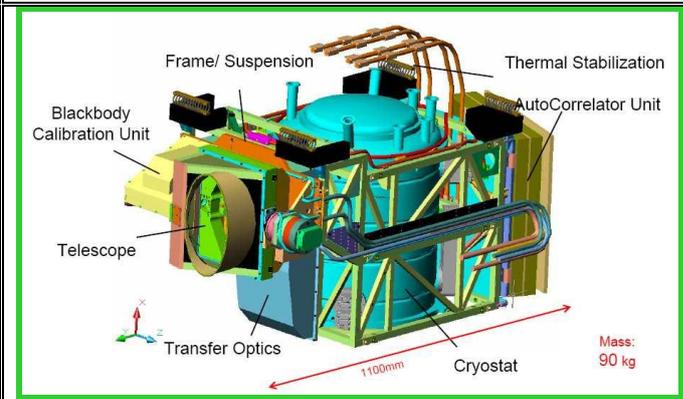
Мощность микроволнового излучения	≥ 10 мВт	
-----------------------------------	---------------	--

Фурье спектрометр с быстрым свипированием по частоте на основе ЛОВ

Диапазон частот	37-1500 ГГц	
Крутизна	$10^5 - 10^7$ МГц/с	
Единичный диапазон свипирования	10 – 1000 МГц	
Точность установки частоты в режиме свипирования, не хуже	$10^{-4} \cdot \Delta F$ (ΔF – диапазон свипирования)	
Точность установки частоты в режиме непрерывной генерации, не хуже	$10^{-8} \cdot F$ (F – частота генерации)	
Диапазон частот опорного генератора	8-12 ГГц	
Скорость свипирования	10 МГц/мкс	
Время свипирования	0.01 – 1 мс	
Чувствительность ($l = 1$ м, $T_{\text{measur}}/N_{\text{points}} = 1$ мс)	$\sim 10^{-8}$ см ⁻¹	
Разрешение	Субдоплеровское	

Интегральный спектрометр на основе SIS-смесителя и FFO генератора

Совместно с ИРЭ им. В.А.Котельникова РАН (Москва) и SRON (Нидерланды) в рамках европейской программы TELIS (TErahertz and submillimeter Limb Sounder) был разработан полетный вариант высокочувствительного спектрометра.

Вещества, зарегистрированные во время первого полета TELIS			
	Частота ФФО, ГГц	Вещества	
1	495.04	¹⁸ H2- O	
2	496.88	HDO	
3	505.6	BrO ($\Delta T = 0.3$ K !!)	
4	507.28	ClO	

5	515.25	O ₂ (предположительно)
6	519.25	BrO ($\Delta T = 0.3 \text{ K} !!$)
7	607.78	O ₃ изотопы
8	619.1	HOCl (HOCl, ClO)



Спектрометр с фазовой манипуляцией совмещенный с установкой для получения сверхзвуковых молекулярных пучков

Показана возможность повышения чувствительности аналитического метода нестационарной газовой спектроскопии в сверхзвуковых молекулярных пучках. В экспериментальных и теоретических исследованиях продемонстрировано, что коэффициент поглощения возрастает, по крайней мере, на несколько порядков по сравнению с использованием традиционной газовой кюветы длиной 1 м.

Смесь	Выигрыш по коэффициенту поглощения (эксперимент.)	Выигрыш по коэффициенту поглощения (теорет.)
NO (смесь с аргоном 10%)	$1 \cdot 10^3$	$9 \cdot 10^2$
CO (смесь 0,1%)	$1,2 \cdot 10^3$	$1,5 \cdot 10^3$
CO (смесь 0,3%)	$1,5 \cdot 10^3$	
CO (смесь 3%)	$1,5 \cdot 10^3$	



**Приборы были поставлены во многие исследовательские центры мира:
Технический Факультет Университета им. Св. Альбрехта, Киль, Германия; Инсайт Продакт Компани, Ньютон, США; Университет им. Чалмера, Гетеборг, Швеция; Техасский А&М Университет, США; Университет Токио, Япония; Университет им. Юстаса Либиха, Гиссен, Германия.**

Приложения нестационарной ТГц спектроскопии

ВЫСОКОТОЧНЫЙ АНАЛИЗ ГАЗОВЫХ СМЕСЕЙ:

Были проведены прецизионные измерения многокомпонентных газовых смесей: предельно обнаружимая концентрация 0,2 ppb (*примеси фреонов в изотопически обогащенном тетрафториде кремния и метанола в высокочистом этаноле*)

Изотопно-обогащенный тетрафторид кремния является исходным соединением для получения высокочистых монокристаллов моноизотопного кремния ^{28}Si , ^{29}Si , ^{30}Si . Это обуславливает необходимость подробного изучения его примесного состава. В настоящее время для этого используются следующие аналитические методы: масс-спектрометрия (примеси (в скобках указан предел обнаружения в ppm, если он сообщается): $\text{Si}_2\text{F}_6\text{O}$, $\text{Si}_3\text{F}_8\text{O}_2$, $\text{Si}_2\text{F}_5\text{HO}$, SiF_3H , SiF_2H_2) [18], ИК спектроскопия низкого разрешения (примеси: $\text{Si}_2\text{F}_6\text{O}$ (14), CO_2 (5), SF_6 (1), CO (70), SiF_3H , HCl) [18,19], ИК спектроскопия высокого разрешения (примеси: $\text{Si}_2\text{F}_6\text{O}$ (10), HF (1), H_2O (10), SiF_3OH (10), SiH_3F (30), SiF_3H (30), CO_2 (1), CO (8), CH_4 (10)) [20], газовая хроматография (примеси: CH_4 , C_2H_6 , C_2H_4 , C_3H_8 (0,05)) [21]. Интерпретация получаемой спектроскопической информации крайне затруднена из-за сложного спектра системы, которая состоит из основного вещества и большого числа примесей, в том числе, и структурно родственных и, кроме того, возможно, вступающих в реакции с основным веществом. Представляет интерес как снижение пределов обнаружения уже изученных примесей, так и поиск новых классов примесных молекул с помощью уже апробированных, так и особенно с помощью новых методов.

Было высказано предположение о наличии фреонов в примесном составе тетрафторида кремния. Было проведено исследование возможности совместного применения методов газовой хроматографии, ИК-Фурье-спектроскопии высокого разрешения, а также микроволновой спектроскопии для исследования примесного состава тетрафторида кремния естественного изотопного состава, в том числе для обнаружения фторсодержащих углеводородов (на примере молекул CH_3F , CH_2F_2 , CHF_3) в тетрафториде кремния. Методом ИК-Фурье-спектроскопии высокого разрешения в SiF_4 зарегистрированы следующие примеси: $\text{Si}_2\text{F}_6\text{O}$, SiF_3OH , HF , SiF_3H , SiF_2H_2 , SiH_3F , CH_4 , CO_2 , CO . Показаны преимущества метода микроволновой газовой спектроскопии при обнаружении фреонов (CH_3F , CH_2F_2 , CHF_3) в SiF_4 . Экспериментально наблюдались линии поглощения фреонов, которые находятся в хорошем соответствии с результатами теоретического анализа.

Обнаруженная концентрация фреонов в SiF_4	
Примеси	Концентрация
CH_3F	$10^{-(4\div5)}$ мол. %
CH_2F_2	$10^{-(3\div4)}$ мол. %
CHF_3	10^{-4} мол. %

ДЕТЕКТИРОВАНИЕ ТЯЖЕЛОЙ ВОДЫ

В последнее время особое внимание стало уделяться исследованию спектров тяжелой воды, которая является основным компонентом жидких и газообразных выбросов большинства атомных станций и химических комбинатов по переработке и обогащению ядерного топлива [22]. В смесях с обычной водой с большой скоростью происходит

изотопный обмен: $\text{H}_2\text{O} + \text{D}_2\text{O} \rightleftharpoons 2\text{HDO}$. Поэтому в газовых смесях, в т.ч. в условиях реальной атмосферы, атомы дейтерия присутствуют в основном в виде HDO.

Применение в качестве замедлителя тяжелой воды приводит к резкому увеличению выхода трития за счет реакции с дейтерием: ${}^2\text{H} + {}^1\text{n} \rightarrow {}^3\text{H} + \gamma\text{-квант}$. Возможна утечка трития при его производстве из лития, что говорит о производстве оружия и его накопление в тепловыделяющих элементах (ТВЭЛ) обычных реакторов. При незаявленной переработке облученного ядерного топлива (ОЯТ), в т.ч. при извлечении плутония из энергетических ТВЭЛов или из специальных ТВЭЛов, предназначенных для скрытого производства плутония на энергетических реакторах, в атмосфере может увеличиться содержание трития. Вступая в реакцию с атмосферным кислородом, тритий образует сверхтяжелую воду T_2O , которая, в свою очередь, в результате изотопного обмена с атмосферной водой H_2O преобразуется в ${}^1\text{H}^3\text{HO}$ (НТО): $\text{H}_2\text{O} + \text{T}_2\text{O} \rightleftharpoons 2\text{НТО}$. Поэтому мониторинг атмосферы на наличие паров тяжелой и сверхтяжелой воды является очень актуальным, поскольку позволяет судить о степени загрязнения окружающей среды и несанкционированной деятельности по производству ядерного оружия [23].

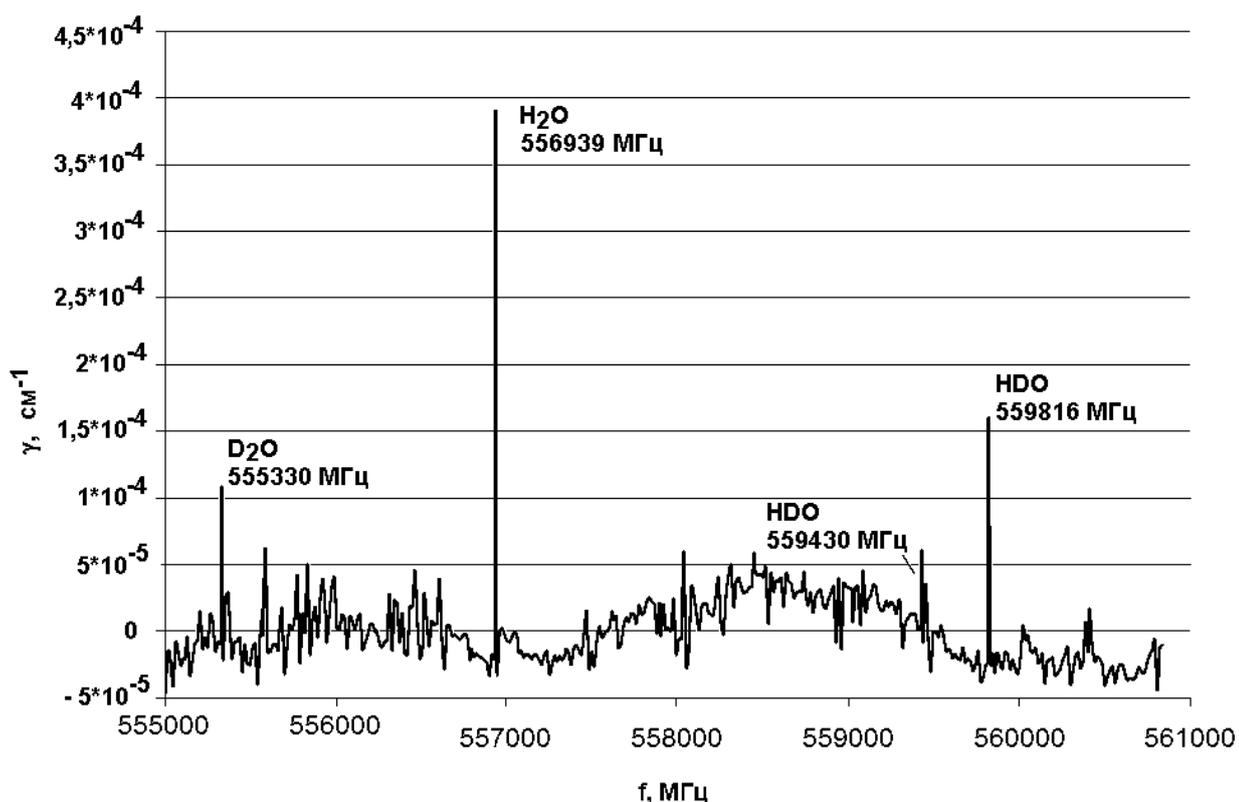
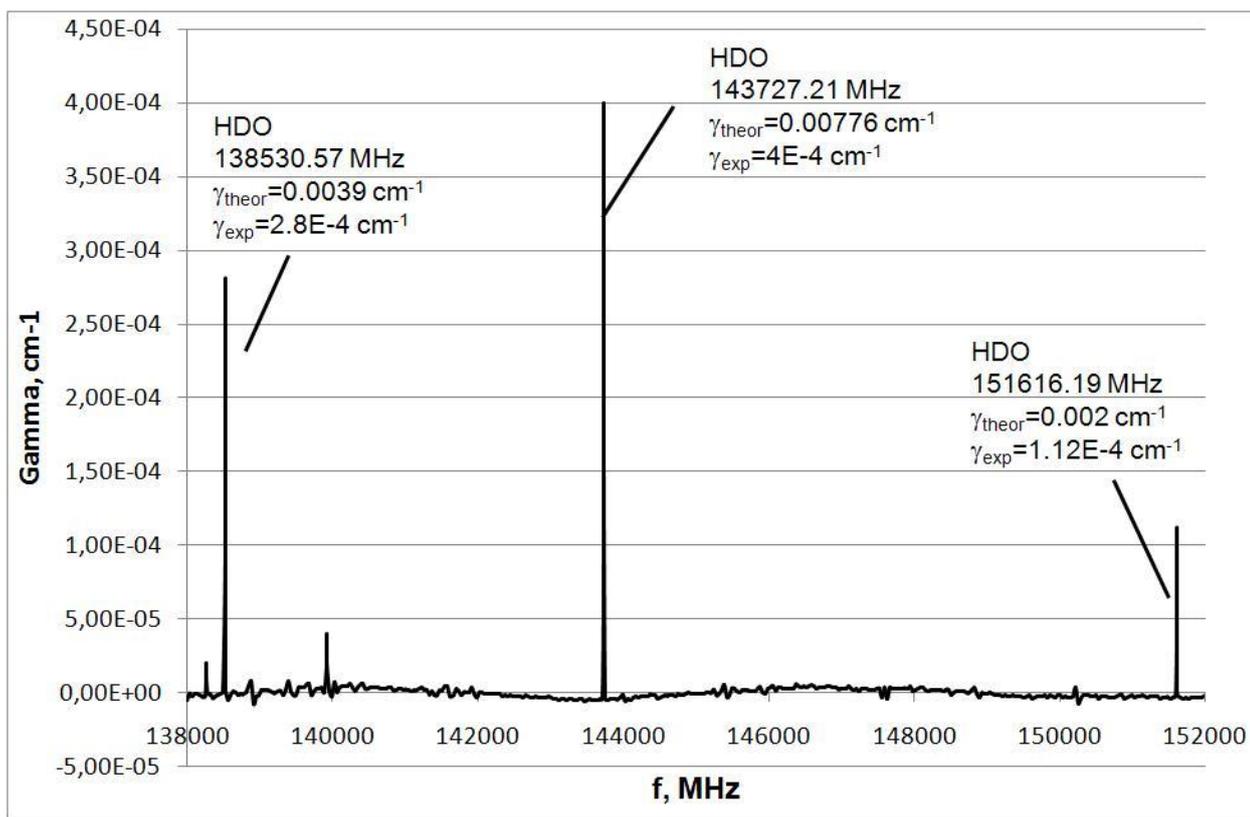
Было проведено исследование возможности разработки метода экспресс-анализа атмосферного воздуха с целью определения изотопного состава паров воды ($\text{H}_2{}^{18}\text{O}$, HD^{16}O , НТО) с использованием метода нестационарной спектроскопии терагерцового (ТГц) диапазона, в котором лежат достаточно интенсивные линии поглощения молекул водяного пара. Метод дает наилучшие разрешающую способность и чувствительность среди аналогичных спектроскопических методов.

Для изучения субтерагерцовых (субТГц) и ТГц спектров паров воды были использованы спектрометры, работающие в режиме фазовой манипуляции и быстрого прохождения [24,25], источниками излучения служат лампа обратной волны 2-мм диапазона длин волн и синтезатор частоты на генераторе Ганна с умножителем частоты на квантовой полупроводниковой сверхрешетке (КПСР), соответственно.

В результате взаимодействия фазоманипулированного излучения с резонансно поглощающими молекулами газа происходит периодический процесс наведения и распада макроскопической поляризации молекул. Возникающие в результате этого переходные сигналы регистрируются и накапливаются в приемной части спектрометра. По величине и форме этих сигналов с высокой точностью и производится определение концентрации исследуемых компонент газовой смеси. Спектрометр адаптирован для работы в субТГц диапазоне частот.

Были исследованы пары нескольких образцов воды: ${}^1\text{H}_2\text{O}$ – обычная дистиллированная вода; тяжелая вода/обычная вода - HDO (~51 %) и ${}^1\text{H}_2\text{O}$ (49 %); тяжелая вода/сверхтяжелая вода – D_2O (~99 %) и T_2O (~1 %); обычная вода/тяжелая вода/сверхтяжелая вода – ${}^1\text{H}_2\text{O}$ (56 %) D_2O (~43 %) и T_2O (≤ 1 %).

В результате исследований получены субТГц и ТГц спектры ряда изотопно-замещенных молекул воды.



Анализ спектров показал, что как в субТГц, так и в ТГц спектрах имеются линии, которые по частотному положению и интенсивностям не могут быть отнесены к переходам HD¹⁶O и HD¹⁸O. Сделано предположение, что эти “лишние” линии могут принадлежать переходам НТО. Обсуждаются методики измерений и идентификации наблюдаемых вращательных линий, а также получения достоверной информации о форме контура колебательно-вращательных линий и концентрации молекул воды различного изотопного состава в терагерцовом диапазоне частот.

ИССЛЕДОВАНИЯ КОМПОНЕНТОВ ХИМИЧЕСКОГО ОРУЖИЯ И ВЗРЫВЧАТЫХ ВЕЩЕСТВ;

Чрезвычайно важная задача обнаружения скрытых взрывчатых веществ (ВВ) подтолкнуло большое число исследователей в различных странах к поиску новых методов, обладающих высокой чувствительностью, селективностью и скоростью анализа. Пока нет методов, полностью удовлетворяющих всем этим требованиям, но поиски продолжаются. Для обнаружения упакованных ВВ используются ядерно-физические методы (нейтроны, ЯКР), рентгеновская томография, СВЧ просвечивание [26-28]. Прямое обнаружение и идентификация взрывчатых веществ (ВВ) в открытой атмосфере до настоящего времени производится в основном с использованием методов и приборов газовой хроматографии, масс-спектрометрии и спектроскопии ионной подвижности [29,30]. В последние годы наблюдается интерес к лазерно-оптическим методам диагностики, что обусловлено появлением серийных недорогих перестраиваемых по частоте лазеров достаточно высокой мощности в различных спектральных диапазонах, а также развитием методов лазерной спектроскопии [31-33].

Наряду с методами лазерной спектроскопии возрастающий интерес вызывает терагерцовый частотный диапазон (ТГц), который является одним из последних слабо освоенных диапазонов электромагнитных волн. Вместе с тем этот диапазон очень привлекателен для ряда приложений и во всем мире прилагаются большие усилия по его освоению. Недавние исследования (главным образом зарубежные) показывают, что терагерцовый диапазон (длины волн 50 – 200 мкм) является перспективным с точки зрения борьбы с терроризмом, так как электромагнитные волны этого диапазона могут проникать через стены, картон и могут быть использованы для анализа писем, книг и т.п. изделий. Растет число публикаций о возможности регистрации различных ВВ и их составных компонентов с использованием терагерцовых спектроскопических методов диагностики атмосферного воздуха. Достигнутые в этой области результаты позволяют говорить о создании на основе этих методов малогабаритных газоанализаторов сверхмалых концентраций молекулярных веществ в открытой атмосфере, в т.ч. различных типов ВВ [34-38]. Терагерцовые детекторы в ряде случаев могут хорошо дополнять существующие газоанализаторы благодаря высокому быстродействию, что позволяет решать оперативные задачи по обнаружению и идентификации ВВ в реальном времени. Вероятность обнаружить определенный вид ВВ зависит от сочетания ряда факторов:

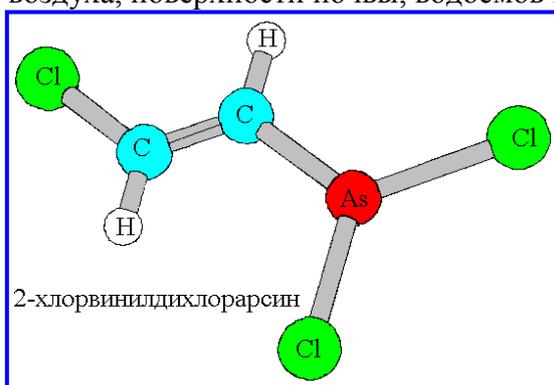
- Тип вещества;
- Тип упаковки;
- Температура объекта и окружающей среды;
- Время, в течение которого ВВ находится при данных условиях;
- Наличие воздушных потоков (ветер, сквозняки и т.п.);
- Наличие мешающих веществ (помех);
- Чувствительность и селективность используемой аппаратуры.

ВВ являются относительно малоустойчивыми веществами, имеющих характерную температуру плавления около 100° С. Давление насыщенных паров ВВ при 400 К (127° С) возрастает на несколько порядков по сравнению с его значением при 300 К

Можно ожидать, что естественный распад ВВ будет сопровождаться выделением таких веществ, как N₂O, NO, NO₂, CO, CO₂, NH₃ и др. Факт регистрации повышения концентрации этих компонент по сравнению с естественным фоном может рассматриваться как наличие ВВ, т.е. эти газы могут служить своеобразным маркером присутствия самих ВВ или же их компонентов.

С целью идентификации возможных продуктов разложения гексогена и тэна были исследованы субТГц спектры паров этих ВВ в диапазоне 115-178 ГГц. Использование указанной спектральной области связано с двумя обстоятельствами: во-первых, именно в этом диапазоне спектрометр имеет максимальную чувствительность [24,39,40]; во-вторых, упрощается идентификация веществ, т.к. субТГц спектры большинства газов хорошо изучены [41]. Полученные субТГц спектры указывают на наличие формальдегида в парах гексогена и тэна. Кроме формальдегида, в спектрах были обнаружены молекулы NO и N₂O, а также следы ацетона. На наш взгляд, оксиды азота не являются первичными продуктами распада этих ВВ, а таковым является NO₂. Будучи чрезвычайно сильным окислителем, NO₂ вступает в реакцию с молекулами ВВ и продуктами их распада, в результате чего в спектрах наблюдаются химически менее активные продукты этих реакций - NO и N₂O. Наличие молекул ацетона в парах гексогена и тэна, зарегистрированное нами вблизи 132 ГГц, связано со следующими причинами: молекулы ацетона в парах гексогена могут присутствовать в качестве примеси, оставшейся при дополнительной очистке путем перекристаллизации. При этом примесь ацетона в гексогене может находиться в капсулированном виде и выделяться при частичной деградации его кристаллической структуры при повышенных температурах.

Одним из основных направлений при проведении работ по ликвидации химического оружия (ХО) является аналитический контроль рабочих параметров технологических процессов, а также постоянный мониторинг состояния окружающей среды с целью получения информации о составе отравляющих веществ (ОВ), необходимой для оперативного принятия решения по предотвращению аварийных выбросов или утечек ОВ [42]. Кроме самих ОВ, контролю подлежат продукты их разложения, а также технологические примеси, некоторые из которых незначительно уступают по токсичности уничтожаемым ОВ [43]. В полной мере это касается люизита (2-хлорвинилдихлорарсин, ClCHAsCl₂), представляющего собой ОВ общеядовитого и кожно-нарывного действия, токсичность которого обусловлена присутствием фрагмента AsCl₂ в молекуле. Разложение люизита приводит к образованию мышьяксодержащих продуктов, например, ClCHAsO, C₂H₂AsClO(OH)₂ и др., которые вызывают загрязнение окружающей среды: воздуха, поверхности почвы, водоемов и т.д.



Люизит и его технические аналоги (например, α-люизит) имеют сложный компонентный состав, включающий различные формы и модификации, которые заметно отличаются по энергетическим, электронным, структурным параметрам, обуславливающим различие в физико-химических свойствах, в т.ч. реакционной способности [44]. Так, основной компонент технического люизита – α-люизит, содержит подвижные ангидридные атомы хлора и достаточно непрочную связь As-C. Такое

строение обуславливает высокую реакционную способность α-люизита, который склонен к разнообразным химическим превращениям. Это, в свою очередь, приводит к заметным трудностям при аналитическом сопровождении работ по уничтожению люизита аттестованными методами капиллярного электрофореза, титриметрии, газовой хроматографии и др. Данные о поведении люизита и продуктов его трансформации в природных средах ограничены. Фактически отсутствуют экспериментальные данные о поведении люизита в атмосфере. Решение этих проблем может быть связано с использованием новых методов анализа продуктов распада ХО, в частности, методов терагерцовой (ТГц) и субтерагерцовой (субТГц) спектроскопии [45, 40].

Были проведены исследования возможности применения метода субТГц нестационарной спектроскопии для анализа продуктов распада люизита в атмосфере, несомненными достоинствами которой кроме высокой чувствительности (на ppb уровне) при доплеровской разрешающей способности, является возможность идентификации не только характеристических колебаний, но и фрагментов исследуемых молекул, обеспечивающей информацию о реальном их содержании в атмосферном воздухе.

Для изучения субТГц спектров люизита, имеющих в нем технологических примесей, а также анализа продуктов распада люизита использовался фазово-манипулированный спектрометр (ФМС) субТГц диапазона частот (117-178 ГГц). Отличительной особенностью ФМС было использование подогреваемой (до 490 К) кварцевой аналитической ячейки длиной 1000 мм, диаметром 50 мм. Для проведения равномерного нагрева всех частей кюветы, включая два электромагнитных вакуумных клапана фирмы "Herion" (Германия) серии 95000 с рабочим диапазоном температур 263-473 К, подсоединенных непосредственно к кювете, последняя была помещена в специально изготовленный теплоизолированный кожух, который стыковался с нагреваемым кожухом. Образцы люизита и продуктов его распада помещались в соединенные с измерительной кюветой герметично закрытые стеклянные сосуды-контейнеры. Контейнер с исследуемыми веществами располагался внутри теплоизолированного кожуха и присоединялся к кювете с помощью одного из вакуумных клапанов. Процесс спектроскопического исследования состоял из двух этапов: 1) измерения при T=295 К (люизит и его примесный состав); 2) измерения после нагрева до 460 К (продукты распада люизита). При этом разложение люизита осуществляли с использованием методики высокоэффективного и безопасного щелочного гидролиза технического («вязкого») люизита [46] при массовом соотношении реагентов – люизит : CCl₄ : моноэтаноламин : этиленгликоль = 1,0:1,9:1,65:1,45.

Выявлены линии поглощения характерных продуктов распада 2-хлорвинилдихлорарсина в газовой фазе (хлорметан, формальдегид, ацетальдегид, акриальдегид, гликольальдегид, ацетонитрил, пропионитрил и др.). Определены вещества-маркеры (N₂O, NO) для обнаружения TNT, NG и др.

Экспериментально измеренные субТГц спектры продуктов распада люизита после нагрева до 460 К

$\nu_{\text{эксп}}$, МГц	$\nu_{\text{теор}}$, МГц	$I_{\text{эксп}}$, см ⁻¹	Отнесение
132356.7	132356.71	$3 \cdot 10^{-5}$	HNCO
132905.0	132904.94	$1 \cdot 10^{-6}$	CH ₃ Cl
132918.7	132918.79	$1 \cdot 10^{-6}$	CH ₃ Cl
132920.2	132919.99	$2 \cdot 10^{-6}$	CH ₃ Cl
140839.4	140839.5	$3 \cdot 10^{-5}$	H ₂ CO
141575.6	141575.58	$3 \cdot 10^{-7}$	C ₃ H ₆ O ₂
141653.9	141652.84	$2 \cdot 10^{-7}$	C ₂ H ₃ CHO
147129.3	147129.24	$6 \cdot 10^{-6}$	CH ₃ CN
147149.1	147149.07	$2 \cdot 10^{-5}$	CH ₃ CN
147163.3	147163.25	$1 \cdot 10^{-5}$	CH ₃ CN
147171.8	147171.76	$1 \cdot 10^{-5}$	CH ₃ CN

147174.6	147174.59	1.10^{-5}	CH ₃ CN
150498.4	150498.34	1.10^{-5}	H ₂ CO
151407.2	151407.17	2.10^{-7}	C ₂ H ₃ CHO
151562.5	151562.55	1.10^{-7}	C ₂ H ₅ CN
161894.24	161894.39	3.10^{-7}	C ₂ H ₅ CN
162098.77	162098.44	1.10^{-7}	C ₂ H ₅ CN
165564.62	165564.43	2.10^{-5}	CH ₃ CN

ИЗМЕРЕНИЯ ХИМИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ В РЕЖИМЕ РЕАЛЬНОГО ВРЕМЕНИ.

Контроль процессов hi-tech *in situ* (*газофазный анализ состава СН- плазмы при осаждении алмазных пленок*);

Потребности hi-tech становятся все более и более зависимыми от методов диагностики, то есть, от способности неразрушительного количественного *in situ* измерения физических и химических параметров компонентов, участвующих в технологических процессах, их электронных и молекулярных температур, пространственных распределений концентраций. Исследования роста полупроводникового покрытия в процессах эпитаксии необходимы для изучения влияния условий осаждения на свойства получаемых пленок.

Среди современных методов газового анализа, таких как, например, электрохимические сенсоры, оптическая и ИК-спектроскопия, газовая хроматография, УФ хемилюминесценция, терагерцовая спектроскопия на нестационарных эффектах обладает наилучшим приближением к теоретическому пределу чувствительности при доплеровской разрешающей способности и может регистрировать быстропротекающие процессы, что дает уникальные возможности для определения состава многокомпонентных газовых смесей в реальном времени. Аналитические методы ТГц спектроскопии основаны на нестационарных эффектах (свободно затухающая поляризация, быстрое прохождение по частоте). Периодическое переключение фазы (или частоты) излучения, резонансно взаимодействующего со средой, создает процессы переходного излучения и поглощения, что приводит к периодическому возникновению и распаду индуцированной макроскопической поляризации. Методы ТГц газовой спектроскопии на нестационарных эффектах позволяют исследовать содержание осаждающегося напыления в газовой фазе и плазме непосредственно в реакторе *in situ*, а также дают возможность анализа веществ, участвующих в процессе осаждения, с использованием их вращательных спектров, изучения динамики и кинетики реакций. Полученная информация позволяет оптимизировать технологические процессы, дает возможность разрабатывать более совершенные модели процессов.

Было проведено экспериментальное исследование состава СН-плазмы с использованием субТГц газового спектрометра, имеющего частотное разрешение, ограниченное только эффектом Доплера, а также высокую чувствительность, близкую к теоретическому пределу, и высокую точность установки частоты. Излучение спектрометра локализуется на площади силиконовой подложки и подается в реактор через боковое окно, выполненное в виде длиннофокусной тефлоновой линзы (фокусное расстояние примерно 15 см). Была проведена калибровка чувствительности спектрометра по известным линиям этанола. Его чувствительность по коэффициенту поглощения $2 \cdot 10^{-9}$ см⁻¹ при времени усреднения 3 с и длине оптического пути 39 см.

На первом этапе исследований было определено содержание воды в реакторе при откачке до $7,5 \cdot 10^{-7}$ торр, которое составило 5%.

Алмазоподобные пленки осаждались из этанола методом тлеющего разряда. Плазма формировалась в ионном источнике и осаждалась на графитный анод. Продукты разряда осаждались на монокристаллической кремниевой подложке при нормальной температуре. Алмазоподобные пленки, полученные по описанной технологии, прозрачны в видимом и ИК диапазоне. Компоненты СН – плазмы наблюдались перед и в процессе осаждения с использованием методов нестационарной газовой спектроскопии субТГц частотного диапазона.

Экспериментальное исследование состава СН-плазмы проводилось при значении рабочего давления в камере $p = 2,2 \cdot 10^{-3}$ торр (при предварительной откачке до $7,5 \cdot 10^{-7}$ торр) и анодном напряжении $U = 1,5$ кВ. В качестве вещества в разряде использовался этанол. Также были проведены эксперименты со смесью этанола и водорода в соотношении 5:1 при общем давлении $p = 2,2 \cdot 10^{-3}$ торр.

Вещество	Частота (МГц)	Вещество	Частота (МГц)	Вещество	Частота (МГц)
CH ₂	68380,9	C ₂ H ₂ O	60615,9	CH ₃ OH	76509,7
	69007,8		60617,3	CH ₃ COOH	72684,1
	70678,6		60625,7	CH ₃ OCH ₃	73465,5
	70679,5	CH ₃ CHO	76866,4		73468,7
	70680,7		76878,9		73472,6
CH ₂ O	72409,3		79099,2	C ₃ H	76199,2
	72838,1		79150,1		

Сравнение экспериментальных данных этанола и смеси этанола и водорода показывает, что состав СН-плазмы в целом не меняется при изменении вещества в разряде. Наблюдается незначительное увеличение коэффициента поглощения линий CH₂O и CH₃OH и небольшое уменьшение коэффициента поглощения линий CH₃CHO, CH₃OCH₃ и CH₃COOH.³ Установлено, что 95% этанола разрушается в процессе разряда. Вещества и частоты их наблюдаемых линий поглощения в СН-плазме представлены в таблице.

Использование субТГц нестационарного газового спектрометра дало хорошие результаты для дальнейшего изучения химических реакций в процессе полупроводникового осаждения.

МЕДИЦИНСКАЯ ДИАГНОСТИКА

Диагностика и мониторинг заболеваний органов дыхания

Заболевания органов дыхания, ЗОД, являются одними из самых распространенных в мире с летальным исходом. В Европе по уровню смертности и распространению ЗОД классифицируются вторыми после сердечно-сосудистых заболеваний. Несмотря на существенное снижение числа инфекционных легочных болезней, таких как туберкулез и

пневмония, за последние десятилетия существенно возросло количество воспалительных заболеваний, первое место среди которых занимают астма и обструктивные болезни легких (ОБЛ). Хронические респираторные расстройства, в частности астма и ОБЛ, становятся одной из самых главных проблем в медицине по всему миру. В списке болезней, вызывающих летальный исход в США, ОБЛ находятся на 4 месте. По оценкам в Италии 2,6 млн мужчин и женщин страдают ОБЛ, что вызывает порядка 18000 смертей в год. Бронхиальная астма - хроническое воспаление дыхательных путей - поражает людей всех возрастов и национальностей. Распространенность астмы растет с каждым годом, в том числе среди детей, при этом смертность от этого заболевания увеличилась на 42% за последние 10 лет. Причины, вызывающие астму, сложны и варьируются от человека к человеку, что не позволяет сделать единый вывод о происхождении заболевания.

Методы, используемые в клинике для диагностики, мониторинга и оценки астмы и ОБЛ - радиологическая техника, спирометрия - дают возможность проводить косвенные измерения вредоносного влияния на биологическую систему со стороны длительного воздействия токсинов или ядов. Помощь в понимании механизмов, лежащих в развитии астмы и ОБЛ, а так же в прогнозировании результатов лечения могут оказать исследования биомаркеров, присутствующих в выдохе, слюне и крови. Как показали исследования одним из наиболее информативных биомаркеров в выдохе является оксид азота NO.

Первые работы по обнаружению NO в выдыхаемом воздухе датируются 90-ми годами прошлого столетия. С применением метода хемилюминисценции было показано, что пациенты с астмой имеют более высокие концентрации этого газа в выдохе, которая, впрочем, уменьшается при проведении лечения кортикостероидами [47,48]. Эти результаты способствовали пониманию роли измерения NO в выдохе как потенциального неинвазивного метода диагностики астмы и мониторинга реакции организма на противовоспалительную терапию. Предоставляя данные о воспалительном процессе в дыхательных путях, выдыхаемый NO обеспечивает принципиально новый тип информации, не доступный традиционным методам диагностики (например, спирометрия), которые позволяют определять лишь реакционную способность дыхательных путей.

Перед непосредственным использованием анализа NO в клинике необходимо решать следующие задачи. Во-первых, расширить понимание роли NO при патологических процессах в астме. Во-вторых, необходимо стандартизировать методы и приборы для измерения концентрации газа. В-третьих, требуется проведение широкомасштабных исследований астматиков для выявления интерферирующих факторов и обеспечения диапазона значений концентраций NO. Так же необходимо разработать стратегии интерпретации полученных результатов. Многие из этих вопросов уже решены, а другие находятся в процессе исследований.

Ключевым шагом в продвижении анализа NO в клинику стала проведенная в 1997 и 2005 году в США и Западной Европе стандартизация методик измерения NO у взрослых и детей [49,50], что открыло путь для широкомасштабного сбора данных о присутствии этого газа у астматиков. В результате анализа полученной информации были подготовлены руководство по использованию и интерпретации данных для клиник, а так же введена соответствующая номенклатура. Сейчас ведутся работы по уточнению (обновлению) интерпретации результатов измерений. Применение анализа содержания NO в выдохе для диагностики и мониторинга астмы уже внедрено в американские клиники.

Анализ содержания NO в выдыхаемом воздухе, поступающем из периферических дыхательных путей (бронхиол), которые являются главной локализацией обструкции и воспаления, дает возможность контроля и мониторинга ОБЛ. Недавно были описаны методики по разделению измерений альвеолярных компонент выдыхаемого воздуха и компонент выдыхаемого воздуха из больших отделов легких [см., например, 51]. Такое

разделение достигается путем измерений концентрации NO при различных скоростях потока выдыхаемого воздуха. Методика позволяет получить четыре параметра: 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 [52] продемонстрирована корреляция периферического NO с функциональным статусом и NO в больших отделах дыхательных путей с общим состоянием здоровья для пациентов с 3 и 4 стадией ОБЛ.

Отметим, что ведутся исследования так же в отношении неинвазивной диагностики ОБЛ и астмы на основе анализа конденсата выдыхаемого воздуха, который собирается посредством замораживания выдыхаемого воздуха [53]. Анализ конденсата уже используется в клинике для оценки кислотности дыхательных путей. К настоящему времени обнаружен ряд веществ в конденсате выдоха, являющихся индикаторами воспалительных процессов в дыхательных путях (аденозин, аммиак, пероксид водорода, и т.д.). Показано, что различие в концентрации указанных веществ связано с типом заболевания (астма или ОБЛ) и его тяжестью.

Другим опасным и распространенным заболеванием органов дыхания является рак легких. Несмотря на хорошо известный факт, что в основную группу риска попадают заядлые курильщики, количество курящих людей увеличивается по всему миру с каждым годом. Сложность борьбы с этим заболеванием, помимо распространенности, связана так же с поздней постановкой диагноза. Известно, что при своевременном обращении к врачу, рак легких поддается лечению. Однако таких случаев в медицинской практике наблюдается не более 20-30%, и только 5% пациентов живут порядка 5 лет после постановки диагноза. Для раннего выявления заболевания среди людей, попадающих в группу риска, в США была принята программа по проведению скрининга с помощью рентгеновского просвечивания [54]. В программе приняли участие 53 000 человек, которые на протяжении 2 лет проходили регулярную диагностику. В результате своевременного выявления заболевания удалось снизить смертность от рака легких на 20%. Однако проведение скрининга с использованием рентгеновского излучения имело свои недостатки. Во-первых, большинство маленьких узелков, видимых на рентгеновском снимке, являются доброкачественными, но для подтверждения такого диагноза необходимо проведение дополнительной инвазивной диагностики- биопсии. Во-вторых, вследствие регулярного облучения возросла смертность среди испытуемых от 0.01% до нескольких %. Кроме того, у 75% пациентов появились новообразования (узелки) в легких. Несмотря на то, что в большинстве случаев эти опухоли оказались доброкачественными, остается вопрос об их роли в дальнейшем возможном развитии рака. Отметим так же, что проведение диагностики потребовало значительных финансовых затрат. Поэтому в настоящее время важной задачей является разработка доступного, недорогого, безопасного и точного метода скрининговой диагностики, который помог бы выявить заболевание на ранней стадии, установить тип опухоли и, если возможно определить характеристики рака. К настоящему времени с помощью масс-спектрометрии было установлено, что в выдохе пациентов с раком легких 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 курения пациента [55]. В работе [56] разработана предварительная модель для выявления заболевания на основе регистрации в выдохе 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%.

Диагностика других заболеваний

Среди заболеваний не связанных с поражением органов дыхания, наиболее масштабное применение анализа выдыхаемого воздуха связано с диагностикой геликобактериоза.

Одним из важнейших результатов современной физиологии и медицины является доказательство патогенной роли бактерии *Helicobacter pylori* в гастроэнтерологии. По данным ВОЗ примерно 80% пациентов с диагнозами хронический гастрит или пептическая язва желудка являются инфицированными *Helicobacter*. В этой связи особое значение приобретает создание и совершенствование различных диагностических методов определения этой инфекции. Ведущее место среди них занимает уреазный дыхательный тест (УДТ), использующий реакцию разложения водного раствора карбамида на аммиак и углекислоту, которая протекает только в присутствии фермента уреазы, специфичного для данной бактерии. Для дифференциации полученной углекислоты применяют карбамид с изменённым изотопным составом, используя изотоп углерода C^{13} , который вводят в желудок в количестве примерно 1 мг/кг веса и обнаруживают его в дыхательной пробе с помощью. Выгодно отличаясь от традиционных инвазивных бактериальных тестов, УДТ тем не менее имеет существенный недостаток – чувствительность метода ограничена естественными вариациями содержания изотопа углерода в выдыхаемом воздухе за время процедуры, что не позволяет выявлять инфекцию на ранних стадиях развития заболевания и детально контролировать ход лечения. Кроме этого, изотопный УДТ характеризуется значительной дороговизной, как используемого 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 у C^{13} . Проведенные исследования по обнаружению аммиака в выдохе продемонстрировали возможность такого подхода [57]. Развитие неинвазивных методов диагностики востребовано и для диагностики других желудочно-кишечных заболеваний.

Болезнь Крона, БК, и язвенный колит, ЯК, являются хроническими заболеваниями желудочно-кишечного тракта и вместе относятся к воспалительным заболеваниям кишечника (ВЗК). Дифференциальный диагноз ставится в результате проведения комбинации клинических, лабораторных, эндоскопических и гистологических исследований. Необходимость дифференцирования диагноза связана с различным течением заболеваний и, как следствие, необходимостью проведения различной терапии. Для систематической оценки результата клинических обследований введен индекс течения болезни. Индекс течения БК включает уровень жидкого стула, абдоминальной боли, общее состояние, наличие экстра-кишечных симптомов, необходимость антидиарейных препаратов, присутствие абдоминальных масс, гематокрит и вес тела. Как нетрудно видеть, существенную часть в общем результате для индекса занимают субъективные оценки пациента как общее состояние и интенсивность абдоминальной боли, что потенциально перекрывается с симптомами раздраженного кишечника ВЗК пациентов в период ремиссии. Применяемые в последнее время фармацевтические методы исследования демонстрируют сильный эффект Плацебо. Таким образом, большинство диагнозов, в основном, ставятся после эндоскопических анализов слизистой оболочки и, поэтому, процесс заживления слизистой становится конечным пунктом клинических обследований. Илеоколоноскопия, однако, является инвазивным методом диагностики с большим временем приготовления и возможными побочными эффектами. Кроме того, микроскопические воспаления кишечника могут быть пропущены в ходе такого анализа. В одной из первых работ по определению маркеров ВЗК в выдохе с помощью газовой хроматографии была проведена диагностика 20 пациентов (10 человек с БК и 10 человек с ЯК). По сравнению с контрольной группой в составе выдоха больных ВЗК было обнаружено присутствие высоких концентраций этана, пропана и пентана. Систематический анализ летучих органических соединений в выдохе пациентов с ВЗК

был проведен в работе [58]. Для исследований использовался метод газовой хроматографии, совмещенный с время-пролетным спектрометром. Продемонстрировано, что анализ выдыхаемого воздуха может использоваться для различения активной и неактивной форм заболевания с высокой степенью чувствительности и специфичности. Ведутся работы для развития нового неинвазивного метода диагностики ВЗК на основе этих результатов.

Другим примером использования анализа выдоха 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). Причины мальабсорбции многочисленны: желудочная (атрофические гипо- и анацидные гастриты), тонкокишечная (целиакия и другие энтеропатии, болезнь Крона и болезнь Уиппла, синдром избыточного бактериального роста, опухоли и др.), билиарная (недостаток желчных солей) и панкреатическая (внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы) патология, ферментопатии, сопровождающиеся нарушением всасывания отдельных нутриентов, в первую очередь — углеводов. В настоящее время Всемирной организацией гастроэнтерологии при синдроме мальабсорбции рекомендуется диагностический алгоритм, который основан на практическом опыте, совокупности патофизиологических концепций, результатах современных функциональных тестов и морфологических исследований. Одним из современных и распространенных тестов определения мальабсорбции углеводов (лактоза, фруктоза, сорбитол) в тонком кишечнике является водородный дыхательный тест. В основе теста лежит факт, что углеводы, прошедшие через тонкую кишку не переварившись, попадают в толстую кишку. Являясь субстратом для бактерий толстой кишки они обуславливают их избыточный рост. Продуктами сбраживания углеводов являются короткоцепочечные жирные кислоты (КЖК), диоксид углерода, метан и водород. Большая часть выделяемого бактериями кишечника углекислого газа (двуокиси углерода) остаётся в кишечнике и является причиной его вздутия. КЖК приводят к осмотическому градиенту и, вследствие этого к диарее. Водород проходит через стенки кишечника в кровеносную систему и вместе с кровью попадает в легкие. Отметим при этом, 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 хорошо отработаны и являются общепринятыми.

Современные методы контроля диабета и его осложнений основываются на регулярном измерении уровня глюкозы, инсулина и липидов в крови. Однако, податливость пациентов, особенно маленьких детей, к такому мониторингу сильно снижена из-за дискомфорта, боли и возникающем на коже каллусообразовании в результате частого забора крови. Альтернативным (неинвазивным) методом измерения биохимических параметров крови может стать анализ выдыхаемого воздуха на присутствие определенных летучих органических веществ. Факт наличия в выдохе диабетиков кетонов был известен уже давно, и на протяжении десятилетий велись работы по использованию этих веществ для диагностики диабета в клинике. Основным препятствием для реализации такой методики было отсутствие высокочувствительных методов газоанализа. В последние годы прогресс в развитии аналитической техники привел к созданию приборов с чувствительность порядка 10 ppq (10 частей на квадриллион, 10^{15}). В работе [59] с использованием хромато-масс спектрометра разработана методика косвенного измерения концентраций глюкозы, инсулина и липидов в крови по содержанию в выдохе пациента 2 наборов органических веществ: первый набор- ацетон, метил нитрат, этанол, этил бензин; второй набор- 2-пентил нитрат, пропан,

метанол, ацетон. Продемонстрировано, что концентрации веществ, определенных косвенным методом, хорошо совпадают с результатами непосредственного биохимического анализа. Оптимизация калибровочных процедур и прогностических алгоритмов, а так же разработка дешевых сенсоров может продвинуть такую методику для широкомасштабного использования в клинике.

В заключении, приведем результаты еще одной интересной работы по применению выдыхаемого воздуха для диагностики болезней нервной системы. Возможность идентификации болезней Паркинсона (БП) и Альцгеймера (БА) с помощью регистрации газов-маркеров в выдыхаемом воздухе изучена в работе [60]. В эксперименте с использованием хромато-масс спектрометра участвовали 57 человек, среди которых были пациенты с БП и БА, а так же здоровые люди. В результате эксперимента продемонстрированы не только различные наборы газов для всех трех групп испытуемых, но так же и для пациентов с ранней и поздней стадией БП. Таким образом, развитие методики анализа выдоха может дать быстрый и надежный способ постановки диагноза, а так же мониторинга развития болезни.

Основные требования к приборам и методам анализа выдыхаемого воздуха в клинике

Несмотря на целый ряд преимуществ использования анализа выдыхаемого воздуха в клинике, масштабное внедрение этого метода сдерживается следующими факторами:

- отсутствие точной информации об устойчивом наборе биомаркеров для многих заболеваний или патологий и их непосредственной связи с физиологическими процессами, проходящими в организме;
- отсутствие подходящих инструментальных методов анализа выдоха, как для проведения лабораторных исследований, так и для непосредственного применения в клинике.

Рассмотрим подробно важнейшие требования на характеристики инструментального метода для проведения анализа выдыхаемого воздуха. Сложность разработки таких приборов связана с необходимостью сочетания следующих важнейших параметров в одном устройстве:

1) *Возможность одновременного измерения и идентификации нескольких молекул.* Как показано во многих исследованиях, для обеспечения высокой достоверности постановки диагноза необходима регистрация набора газов-маркеров, так как один биомаркер не обладает 100% специфичностью.

2) *Высокая чувствительность и точность определения концентраций.* Обычно вещества маркеры присутствуют в выдохе в концентрациях на уровне 10 ppm-10 ppt. Достаточной точностью определения измеряемых величин является 3–5 %, что обусловлено сравнительно большим размахом «физиологических шумов», связанных с неравномерностью дыхания и кровотока.

3) *Селективность.* Поскольку выдыхаемый воздух представляет собой сложную газовую смесь, для его анализа необходима уверенная регистрация и идентификация веществ на фоне различных интерферирующих факторов, главными из которых является присутствие паров воды и CO₂. Плохая селективность снижает достоверность анализа и ведет к неточности постановки диагноза.

4) *Быстродействие.* Анализ состава выдыхаемого воздуха в реальном масштабе времени требует быстродействия на уровне 0.1 с. Анализ с усреднением по нескольким выдохам — около 5–10 с. Для анализа с накоплением пробы выдоха и концентрированием допустима скорость измерения ~10–30 мин. Необходимая скорость анализа изотопного содержания выдыхаемого воздуха диктуется технологией проведения массовых измерений и составляет 1–3 минуты на одну исследуемую пробу.

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

6) *Цена «одного замера» и стоимость прибора.* Для широкомасштабного распространения анализа выдыхаемого воздуха необходимо наличие недорогих устройств с дешевыми комплектующими и расходными материалами.

В настоящее время ряд компаний в мире производит коммерческие газоанализаторы, предназначенные для регистрации определенных биомаркеров в выдохе (NO, CO, CO₂). Такие анализаторы оснащены специальными трубками и мешками для забора выдыхаемого воздуха, а так же системами контроля и управления потоками поступающего на анализ воздуха и соответствующими системами обработки данных. (Ввиду распространенности и большого количества различных производителей, в приведенный список приборов мы не стали включать стандартные алкотестеры, предназначенные для обнаружения этанола в выдыхаемом воздухе.)

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

- *on-line измерения*

Обычно для этого используется встроенная система контроля потока с обратной связью, включающая расходомер, что обеспечивает постоянную скорость потока воздуха в диапазоне 10–1000 мл/сек.

- *off-line измерения*

Забор воздуха производится с помощью специальных мешков для проведения анализа через некоторое время.

- *анализ выдыхаемого воздуха из носовой полости*

Для этого используется специальная техника дыхания с получением постоянного потока через носовую полость со скоростью порядка 3л/мин.

- *измерения «вдох-выдох»*

Такой метод используется для пациентов, для которых невозможно проведение on-line 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.

Среди компаний, производящих приборы для определения биомаркеров в выдыхаемом воздухе, можно выделить следующие: Компания Bedfont Scientific LTD (Великобритания), Компания ECO Medics (Швейцария), Компания General Electric (США), Компания Wagner Analysen Technik (Германия).

Коммерческие приборы демонстрируют высокую чувствительность, быстрое время отклика, достаточные точность и селективность анализа. Фактически достижение таких характеристик является результатом оптимизации работы приборов для обнаружения в смеси одно единственного газа. Используемые методы анализа (хемилюминисценция, ХЛ, и электрохимические сенсоры, ЭХС) по своей физической сути не могут быть использованы для одновременной регистрации сразу нескольких веществ. Кроме того, ограничения в применимости ЭХС и ХЛ для анализа выдыхаемого воздуха связаны с тем, что такие устройства предназначены для регистрации, в основном, неорганических соединений: ЭХС - CO, CO₂, NO, NO₂, H₂S, SO₂, HCN, HCl, Cl₂; ХЛ- NH₃, NO_x, SO₂, H₂S, O₃. Кроме того, ХЛ не чувствителен к CO₂, CO, H₂O, этанолу и органонитратам. Поэтому важной задачей в области развития полноценных методик анализа выдыхаемого воздуха стоит разработка приборов свободных от перечисленных недостатков.

Во многих Университетах и клиниках мира (Италия, Нидерланды, Великобритания, Германия, США, Израиль) ведутся активные исследования по выявлению специфических газов-маркеров различных патологий и заболеваний и отработка методик применения анализа выдыхаемого воздуха в клинике. Сейчас в западных клиниках анализ

выдыхаемого воздуха используется для диагностики и мониторинга астмы, проверки реакции отторжения пересаженного органа, определения непереносимости глюкозы (лактоза и фруктозы) и диагностики геликобактериоза. Отметим, что применение анализа содержания NO в выдохе для диагностики и мониторинга астмы было сравнительно недавно внедрено в американские клиники. Помимо перечисленных результатов показателем активности западного научного сообщества в развитии диагностики на основе выдыхаемого воздуха так же служит большое количество публикаций по этой тематике, проведение ежегодной международной конференции «Breath Analysis Summit», издание специализированного журнала Journal of Breath Research.

Успехи в исследовании выдыхаемого воздуха и его применении для неинвазивной диагностики стимулировали развитие такого направления как метаболомический анализ. Целью такого анализа является определение многопараметрического метаболомического отклика организма на генетические модификации, патофизиологическую стимуляцию и влияние окружающей среды. Такой подход подразумевает определение характерных метаболитов (например, компонентов выдыхаемого воздуха) для составления «метаболомического профиля» конкретного патологического состояния. С развитием метаболомического анализа станет возможным определение субфенотипов заболевания и прогнозирование реакции организма на конкретный вид терапии.

Для развития методов метаболомического анализа, а так же для широкомасштабного внедрения методов анализа выдыхаемого воздуха в клиники необходимы оптимальные методы измерения концентраций биомаркеров в выдохе. Сложность разработки таких методов связана с необходимостью сочетания в одном устройстве различных характеристик, таких как высокая чувствительность, высокая селективность, быстрота анализа и т.д. Как показывает анализ, решение такой проблемы может быть найдено в применении спектроскопических методов.

Среди современных подходов лишь немногие физико-химические методы определения следовых количеств газообразных веществ могут применяться в области анализа выдыхаемого воздуха. К ним относятся газовая хроматография (ГХ), масс-спектрометрия (МС), масс-спектрометрия совместно с газохроматографическим разделением (МСГХ) и ИК-спектроскопия (ИКС). В последнее время существенные продвижения в области спектроскопического анализа связаны с разработкой спектрометров ТГц диапазона.

Несомненными достоинствами методов газовой нестационарной спектроскопии ТГц частотного диапазона, развиваемых в отделе терагерцевой спектрометрии ИФМ РАН, являются высокие чувствительность и разрешающая способность одновременно. К достоинствам также относятся высокая информативность спектроскопического сигнала; возможность дистанционного неинвазивного контроля многокомпонентных газовых смесей, какими являются выдыхаемый воздух и «запахи» тканей, дающего информацию о реальном содержании примесей в исследуемом газе.

Мониторинг содержания комбинаций веществ в выдыхаемом воздухе, позволяющих наиболее точно характеризовать особенности реакции организма на заболевание

С целью поиска комбинаций веществ в выдыхаемом воздухе, позволяющих наиболее точно характеризовать особенности реакции организма на заболевание, был проведен анализ выдыхаемого воздуха условно здоровых людей и больных диабетом.

Были проведены исследования вращательных спектров поглощения ацетона, метилового и этилового спиртов в выдыхаемом воздухе у 8 предположительно здоровых людей и 9 больных диабетом (до и после приема лекарств) в диапазоне 118-178 ГГц.

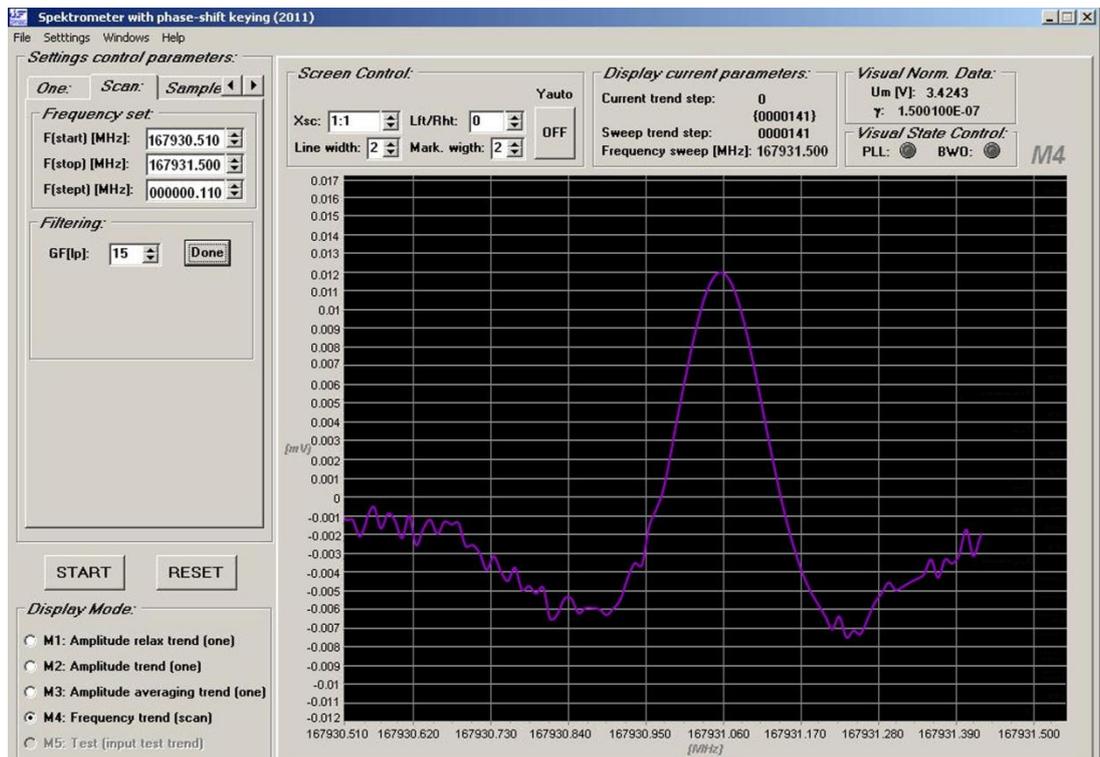
№	Концентрация ацетона, объем. %
---	--------------------------------

Условно здоровые добровольцы	
1	0,00009035
2	0,00019089
3	0,0002212
4	0,0001413
5	0,0001356
6	0,00011723
7	0,00016187
8	0,00017312
Пациенты с диабетом	
1	0,0035235
2	0,00246543
3	0,0027356
4	0,0015657
5	0,00436598
6	0,00264582
7	0,00326512
8	0,00314152
9	0,002978145

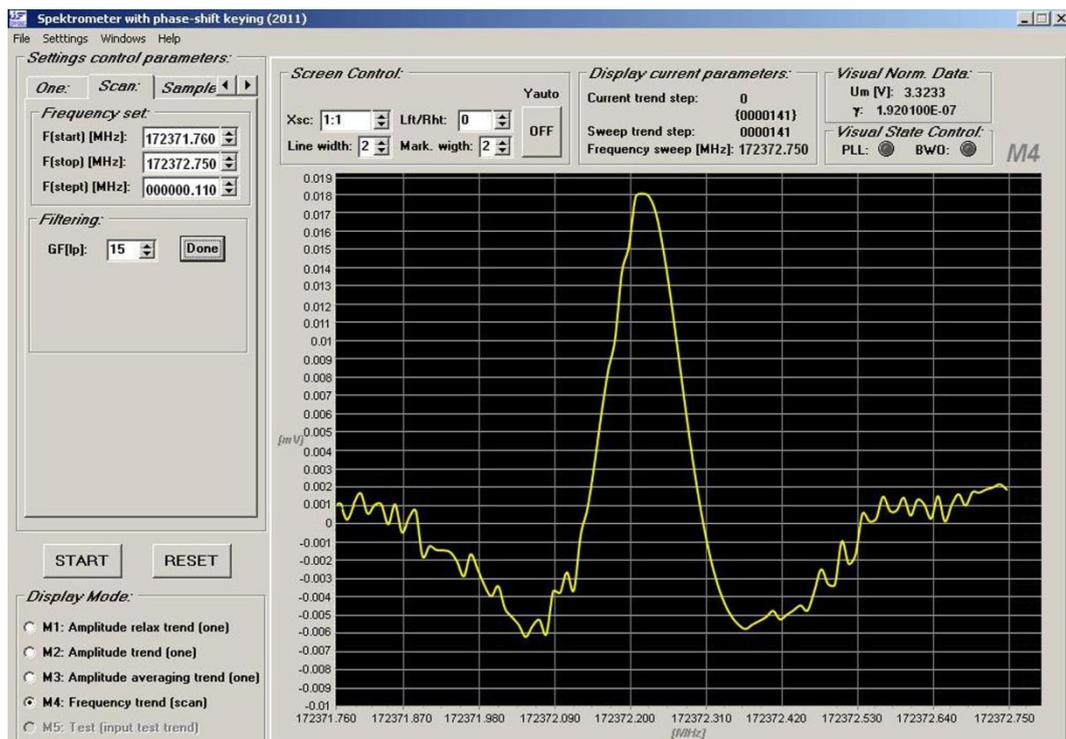
Исследования показали повышенное содержание ацетона в выдохе пациентов с диабетом по сравнению со здоровыми людьми. Кроме того выявлена динамика изменения концентрации ацетона до и после приема лекарств.

С применением ТГц нестационарного газового спектрометра были зарегистрированы линии поглощения H_2S $f=168,762$ ГГц, в образцах выдыхаемого воздуха условно здорового добровольца и больного диабетом. Было продемонстрировано, что у больных линия имеет значительно больший коэффициент поглощения, а следовательно большую концентрацию H_2S , чем у здоровых.

При этом было отмечено незначительное изменение концентрации спиртов в выдохе. Записи линий поглощения метилового ($f=167,931$ ГГц) и этилового ($f=172,372$ ГГц) спиртов в образце выдыхаемого воздуха больного диабетом приведены на рисунках.



Запись линии поглощения метанола в образце выдыхаемого воздуха больного диабетом.



Запись линии поглощения этанола в образце выдыхаемого воздуха больного диабетом.

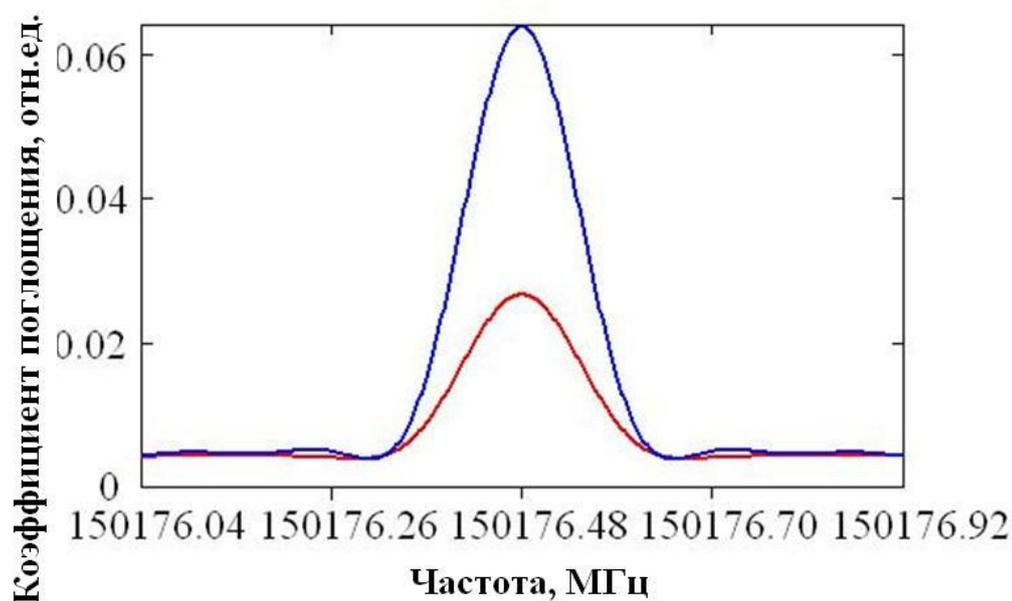
Регистрация линий поглощения метанола $f=167,931$ ГГц и этанола $f=172,372$ ГГц в выдыхаемом воздухе больных диабетом также позволяет наблюдать результат воздействия лекарственных препаратов (через два часа после приема лекарственных препаратов концентрация метанола в выдыхаемом воздухе уменьшалась примерно в 2,5-3,5 раза, а этанола – в 2-2,5 раза).

Апробация метода в онкологической клинике

В клинических условиях были проведены исследования выдыхаемого воздуха у трех условно здоровых некурящих добровольцев и пациентов больных раком легкого до и после лучевой терапии. Отмечено практически полное отсутствие NO в выдыхаемом воздухе у здоровых лиц и появление данного вещества у онкологических больных. Кроме того, отмечен рост концентрации NO после проведения лучевой терапии. Результаты исследований выдыхаемого воздуха приведены в Таблице 3 и на рис. 21. Проведенные предварительные измерения продемонстрировали возможности метода для определения концентрации NO, играющего важную роль в метаболизме, в выдыхаемом воздухе. Кроме того, с целью повышения специфичности метода проводятся работы по поиску не только определенных маркеров, но и их комбинаций, что позволит более точно характеризовать конкретное патологическое состояние.

Результаты исследования выдыхаемого воздуха (NO) у условно здоровых некурящих добровольцев и пациентов больных раком легкого до и после лучевой терапии.

Пациенты	Коэффициент поглощения NO, см ⁻¹	Средняя концентрация NO, мол. %	Средняя концентрация NO, мг/м ³
Здоровые	$1,57 \times 10^{-8}$	0,0047	$9,30 \times 10^{-4}$
Больной до ЛТ	$4,0 \times 10^{-7}$	0,12	0,0239
Больной после ЛТ	$7,5 \times 10^{-7}$	0,22	0,0438



Линия NO вблизи частоты 150,176 ГГц в образце выдыхаемого воздуха онкологического больного: красный график соответствует выдыхаемому воздуху больного до сеанса лучевой терапии (ЛТ), синий график соответствует выдыхаемому воздуху больного после сеанса ЛТ.

Неинвазивная диагностика и контроль эффективности лечения гастродуоденальной патологии, обусловленной *Helicobacter pylori*, по уреазному дыхательному тесту.

Производились измерения концентрации аммиака в выдыхаемом воздухе (скрининговый тест), а также в пробе воздуха, забираемой с помощью специального эндоскопического оборудования непосредственно из желудка. Последняя процедура ставит своей целью не просто подтверждение наличия в желудке микроорганизма, но и высокоточную диагностику локализации *Helicobacter*, что весьма важно для назначения лечения и прогноза заболевания. Измерения концентраций аммиака проводились в диапазонах 115-185 ГГц и 500-1200 ГГц, в том числе и в модельной многокомпонентной смеси – воздух + NH₃ с разными соотношениями концентраций компонентов. Также в клинических условиях были проведены исследования выдыхаемого воздуха у трех условно здоровых некурящих добровольцев с целью определения уровня концентрации аммиака здорового человека. Результаты исследований выдыхаемого воздуха приведены в таблице

Результаты исследования выдыхаемого воздуха (NH₃, CH₃COCH₃) в образцах выдоха условно здоровых людей на частотах 140140,982 МГц и 132010,596 МГц, соответственно

Образец	Коэффициент поглощения, см ⁻¹	Концентрация, мол.%
NH ₃		
№1	$1,3 \times 10^{-8}$	$2,1 \times 10^{-3}$
№2	$2,2 \times 10^{-8}$	$3,5 \times 10^{-3}$
№3	$2,0 \times 10^{-8}$	$3,1 \times 10^{-3}$
CH ₃ COCH ₃		
№1	$1,0 \times 10^{-8}$	$8,47 \times 10^{-4}$
№2	$5,4 \times 10^{-9}$	$4,58 \times 10^{-4}$
№3	$2,6 \times 10^{-8}$	$2,20 \times 10^{-3}$

Изучение возможности неинвазивной диагностики жизнеспособности трансплантатов (паренхиматозных органов) по спектру промывочной жидкости кустодиола.

Исследования проводились с помощью ИК Фурье- спектроскопии и нестационарной спектроскопии субТГц диапазона. Для удобства и повышения достоверности анализа измерения проводились в трех частотных диапазонах: 565-568 ГГц, 571- 572 ГГц и 573 – 574 ГГц. Целью этих работ было выявление роли воды в спектрах, а также обнаружение линий, которые могли бы служить маркерами состояния исследуемого органа. Во всех пробах кустодиола были обнаружены примеси C₂H₅OH, SO₂, PO₂. В результате исследований была обнаружена динамика изменения интенсивностей спектральных линий в зависимости от времени промыва. Проведенные предварительные измерения продемонстрировали возможности радиофизических методов для определения жизнеспособности трансплантантов.

Литература

1. E.Budiarto, J.Margolies, S.Jeong, J.Bokor // IEEE J.Quant.Elect.32, p1839, 1996
2. G.Zhao, R.N.Schouten, N.van der Valk W.T.Wenckenbach // Rev.Sci.Instrum.,73, p1715, 2002.
3. X.-C.Zhang, Y.Jin, X.F.Ma // Appl.Phys.Lett., 61, p2764, 1992.
4. K.Reimann, R.P.Smith // Optics Lett., 28, p471, 2003.
5. H. Murakami, et al, Physica C, 367, 322, 2002
6. В.Л.Вакс, Л.И.Герштейн, А.В.Масловский. Субмиллиметровый синтезатор частот. // Приборы и техника эксперимента, 1984, №6, С. 201-202.
7. СВЧ - полупроводниковые приборы и их применение. Под ред. Г. Уотсона. (М., Мир, 1972), с. 217. [Пер. с англ.: Microwave semiconductor devices and their circuit applications, ed. by H. A. Watson (N.Y.-Toronto-London-Sydney, McGraw-hill Book Company, 1969)].
8. Техника спектроскопии в дальней инфракрасной субмиллиметровой и миллиметровой областях спектра. Ред. Т.М. Лифшиц. (М., Мир, 1970). [Пер. с англ.: Spectroscopic techniques for far-infrared, submillimetre and millimeter waves, ed. by D. H. Martin (Amsterdam, North-Holland Publishing Company, 1967)].
9. J.A. Calviello. IEEE Trans. Electron Devices, ED-26, 1273 (1979).
10. F. Lewen, R. Gendriesh, I. Pak, D.G. Paveliev, M. Hepp, R. Schieder, G. Winnerwisser. Rev. Sci. Instrum., 69, 32 (1998).
11. F. Maiwald, F. Lewen, B. Vowinkel, W. Jabs, D.G. Paveljev, M. Winnerwisser, G. Winnerwisser. IEEE Microwave and Guided Wave Letters, 9, 198 (1999).
12. F. Maiwald, F. Lewen, V. Ahrens, M. Beaky, R. Gendriesch, A.N. Koroliev, A.A. Negirev, D.G. Paveliev, B. Vowinkel, G. Winnerwisser. J. Mol. Spectrosc., 202, 166 (2000).
13. S. Brandl, E. Schomburg, R. Scheuerer, K. Hofbeck, J. Grenzer, K.F. Renk, D.G. Pavel'ev, Yu. Koschurinov, A. Zhukov, A. Kovsch, V. Ustinov, S. Ivanov, P.S. Kop'ev. Appl. Phys. Lett., 73, 3117 (1998).
14. E. Schomburg, K. Hofbeck, R. Scheuerer, M. Haeussler, K.F. Renk, A.-K. Jappsen, A. Amann, A. Wacker, E. Scholl, D.G. Pavel'ev, Yu.Koschurinov. Phys. Rev. B, 65, 155320 (2002).
15. L. Esaki, R. Tsu. IBM J. Res. and Dev., 14, 61 (1970).
16. Solid-State Mid-Infrared Laser Sources. Ser. Topics in Applied Physics. Vol.89. Eds. I.T. Sorokina, K.L. Vodopyanov. Berlin-Heidelberg: Springer. 2003. 558 p.
17. Williams B. Terahertz quantum-cascade lasers // Nature Photonics. 2007. Vol.1. P.517-525.
18. Reents W.D., Wood D.L., Mujsce A.M. //Anal.Chem. 1985. V. 57, P. 104.
19. Свицерский М.В., Хорозова О.Д., Довганич Г.И., Иванова В.А. // Высокочистые вещества. 1994. № 1. С. 130.
20. Sennikov P.G., Chuprov L.A., Butsyn G.G., Ignatov S.K. // EUCMOS XXVI, 2002. Abstract № OC28, P.97.
21. Krylov V.A., Sorochkina T.G., Sennikov P.G. // Abstracts of 2nd International workshop "High-Purity Monoisotopic Silicon. Production, Analysis, Properties and Application". Nizhny Novgorod, Russia, June 21, 2003
22. Изотопы. Свойства, получение, применение. В 2-х томах. Под ред. В.Ю. Баранова. М.: Физматлит. 2005. Т.1. 598 с.; Т2. 728 с.
23. Григорьев Г.Ю., Малюгин С.Л., Набиев Ш.Ш., Надеждинский А.И., Понуровский Я.Я., Суханова М.А. О возможности использования лазерно-спектральных методов для контроля за выбросами опасных веществ на объектах ЯТЦ // Атомная энергия. 2008. Т.105. №4. С.217-225.
24. Vaks V.L., Brailovsky A.B., Khodos V.V. Millimeter Range Spectrometer with Phase Switching – Novel Method for Reaching of the Top Sensitivity // Infrared & Millimeter Waves. 1999. V.20. № 5. P.883-896.

25. Вакс В.Л., Панин А.Н., Басов С.А., Иллюк А.В., Приползин С.И., Павельев Д.Г., Кошуринов Ю.И. Нестационарная спектроскопия диапазона частот 1-2,5 ТГц на твердотельных устройствах // Изв. Вузов. Радиофизика. 2009. Т.52. №7. С.569-575.
26. Е.С. Петренко // Специальная техника, 2002, №4.
27. Existing and Potential Standoff Explosives Detection Techniques. – Committee of the Review Existing and Potential Standoff Explosives Detection Techniques. – Washington DC: National Academic Science. 2004. 149 p.
28. Гречишкин В.С., Синявский Н.Я. // УФН. 1997. Т.167. №4. С.413-427.
29. Оперативное детектирование ВВ и скоростные полевые количественные измерения (состояние и перспективы развития газовой хроматографии): Сб. статей / Под ред. В.М. Грузнова. Новосибирск: изд-во НГУ. 1998. 224 с.
30. Б.А. Вандышев. Обнаружение взрывчатых веществ путем анализа их паров и частиц // <http://www.antiterror.com.ru>.
31. D. S. Moore // Rev. Sci. Instrum., Vol. 75, No. 8, August 2004, Sens Imaging (2007) 8:9–38.
32. Г.Ю. Григорьев, М.Д. Каретников, Ш.Ш. Набиев, А.М Юдин, Г.В. Яковлев // Вопросы оборонной техники. Сер. Технические средства противодействия терроризму. 2008. Вып. 7-8. С. 33-42.
33. A.I. Nadezhdinskii, Ya.Ya. Ponurovskii, D.B. Stavrovskii. // Appl. Phys. B. 2008. Vol. 90. №2. P. 361-364.
34. Woolard, D. L.; Brown, E. R.; Pepper, M.; Kemp, M. C. P. IEEE 2005, 93, 1722.
35. Lo, T.; Gregory, I. S.; Baker, C.; Taday, P. F.; Tribe, W. R.; Kemp, M. C. Vib. Spectrosc. 2006, 42, 243.
36. Cook, D. J.; Decker, B. K.; Maislin, G.; Allen, M. G. Proc. SPIE-Int. Soc. Opt. Eng. 2004, 5354, 55.
37. Funk, D. J.; Calgaro, F.; Averitt, R. D.; Asaki, M. L. T.; Taylor, A. J. Appl. Spectrosc. 2004, 58, 428.
38. Liu, H. -B.; Chen, Y.; Bastiaans, G. J.; Zhang, X.-C. Opt. Express 2006, 14, 415.
39. Набиев Ш.Ш., Ставровский Д.Б., Вакс В.Л., Домрачева Е.Г., Приползин С.И., Собакинская Е.А., Черняева М.Б. СубТГц и ИК Фурье спектроскопия продуктов естественного распада ВВ // Журн. физ. химии. 2011. Т.85. №8. С.1404-1410.
40. Набиев Ш.Ш., Вакс В.Л., Домрачева Е.Г., Палкина Л.А., Приползин С.И., Собакинская Е.А., Черняева М.Б. Экспресс-анализ изотопомеров воды в атмосфере с использованием методов нестационарной субтерагерцовой и терагерцовой спектроскопии // Оптика атмосферы и океана. 2011. Т.24. №3. С.248-255.
41. Pickett H.M., Poynter R.L., Cohen E.A., Delitsky M.L., Pearson J.C., Muller H.S.P. Submillimeter, Millimeter, and Microwave Spectral Line Catalog // J. Quant. Spectrosc. Radiat. Transf. 1998. Vol.60. №5. P.883-890.
42. Chemical Weapons Convention Chemical Analysis. Ed. M. Mesilaakso. Chichester: John Wiley & Sons Ltd. 2005. 476 p.
43. Пункевич Б.С., Зубрилин В.П., Колосов В.А., Полков А.Б., Загребин Е.М., Иванов К.Н., Памфилов С.О. Технические основы системы химико-аналитического контроля на объектах уничтожения химического оружия // Рос. хим. журн. (Ж. Рос. хим. об-ва им. Д.И. Менделеева). 2002. Т.XLVI. №6. С.118-124.
44. Новиков С.В. Аналитическое сопровождение работ по ликвидации химического оружия // Рос. хим. журн. (Ж. Рос. хим. об-ва им. Д.И. Менделеева). 2007. Т.LI. №2. С.109-118.
45. Terahertz Science and Technology for Military and Security Applications. Eds. D.L. Woolard, J.O. Jensen, R.J.Hwu. N.Y.: World Scientific. 2008. 251 p.
46. Уткин А.Ю., Холодова В.А., Чеботаев В.В., Куткин А.В., Костикова Н.А. Химия и технология уничтожения «вязкого» люизита // Рос. хим. журн. (Ж. Рос. хим. об-ва им. Д.И. Менделеева). 2007. Т.LI. №2. С.19-23.

47. Alving, K, et al, Increased amount of nitric oxide in exhaled air of asthmatics. *Eur.Respir.J* 6(9):1368-70, 1993
48. Silkoff, P.E., et al. Dose-response relationship and reproducibility of the fall in exhaled nitric oxide after inhaled beclomethasone dipropionate therapy in asthma patients, *Chest* 119(5):1322-8, 2001
49. ATS 1999. Recommendations for standardization procedures for the on-line and off-line measurement of exhaled lower respiratory nitric oxide and nasal nitric oxide in adults and children. *Am.Respir.Crit.Care Med.* 160(6):2104-17
50. ATS/ERS 2005. Recommendations for standardization procedures for the on-line and off-line measurement of exhaled lower respiratory nitric oxide and nasal nitric oxide, 2005. *Am.Respir.Crit.Care Med.* 171(8):912-930
51. S.C.George, et al, Modeling pulmonary nitric oxide exchange, *J.Appl.Physiol.*, 96, 831-9. 2004
52. M.R.Matthew, et al, Exhaled nitric oxide parameters and functional capacity in chronic obstructive pulmonary disease, *J.Breath. Res*, 5, 016003, 2011
53. S.Loukides, Exhaled breath condensate in asthma & copd, Abstract book of "Breath analysis Summit 2011", p.59, Nuova Editrice Berti, 2011
54. National Lung Screening Trial research Team. The National Lung Screening Trial: Overview and study design. *Radiology* 2010; doi10.1148/radiol.10091808
55. M.Phillips, et al, Prediction of lung cancer using volatile biomarkers in breath. *Cancer biomarkers* 2007;3:95-109
56. D.Poli, Early molecular diagnosis of lung cancer: biomarker approach to rule out the disease, Abstract book of "Breath analysis Summit 2011", p.194, Nuova Editrice Berti, 2011
57. Вакс В.Л., Домрачева Е.Г., Собакинская Е.А., Черняева М.Б. Применение методов и средств нестационарной спектроскопии субТГц и ТГц диапазонов частот для неинвазивной медицинской диагностики. // «Всероссийский семинар по терагерцовой оптике и спектроскопии» 18-22 октября 2010, Санкт-Петербург, Россия: Сборник трудов - Санкт-Петербург, 2010, с.382-385.
58. J.W.Dallinga, et al, Inflammatory bowel disease: diagnosis and monitoring, Abstract book of "Breath analysis Summit 2011", p.118, Nuova Editrice Berti, 2011
59. P.Galassetti, Breath analysis in diabetes, Abstract book of "Breath analysis Summit 2011", p.111, Nuova Editrice Berti, 2011
60. U.Tisch et al, The "breath-prints" of Parkinson's disease and Alzheimer's disease, Abstract book of "Breath analysis Summit 2011", p.157, Nuova Editrice Berti, 2011