

УДК 543.5: 616.24-008.7

DOI: 10.15587/2313-8416.2015.56679

## АНАЛІЗ МЕТОДІВ ДОСЛІДЖЕННЯ СКЛАДУ ВИДИХУВАНОВОГО ПОВІТРЯ

©А. О. Запорожець, А. Д. Свердлова

*В статті розглянуті особливості процесу детектування слідів газоподібних молекул у видихуваному повітрі людини. Проведена класифікація основних фізико-хімічних методів аналізу молекул-біомаркерів у видихуваному повітрі, наведені їх переваги та недоліки. Проаналізовані методи низькочутливого газового аналізу та визначено потенційний метод для розробки портативного газоаналізатора видихуваного повітря*

**Ключові слова:** газовий аналіз, молекули-біомаркери, маркерні гази, видихуване повітря, діагностика, методи, сенсори

*The peculiarities of traces detecting of gaseous molecules in human exhaled air are considered in the article. The classification of basic physical and chemical methods of molecule biomarker analysis in exhaled air is performed. Advantages and disadvantages of considered methods are formulated. The methods of low sensitive gas analysis are analyzed and potential method for developing the portable analyzer of exhaled air is identified*

**Keywords:** gas analysis, molecule biomarkers, marker gases, exhaled air, diagnostics, methods, sensors

### 1. Вступ

Аналіз видихуваного повітря (ВП) є надзвичайно перспективним напрямком неінвазивної медичної діагностики. Вже за часів Гіпократів лікарі помітили, що видих пацієнтів при діабеті, хворобах печінки і нирок, заражених анаеробними інфекціями, має специфічний запах. Ключовим кроком у визнанні значущості метода стала робота Л. Полінга [1], опублікована в 1971 р. В ній показано, що ВП людини – це не просто суміш азоту, кисню, вуглекислого газу і води. З використанням газової хроматографії Л. Полінг виявив у ВП ще близько 250 газів.

До теперішнього часу відомо вже більше 800 газів, що є продуктами фізіологічних і біохімічних процесів в організмі. Їх концентрація відображає рівень гомеостазу, а також наявність різних патологічних станів [2]. Тому аналіз ВП може використовуватися як з метою виявлення захворювань, передбачення реакції організму на конкретний вид лікування, так і для моніторингу ефективності терапії.

Підвищення ефективності діагностики різного роду захворювань за рахунок використання широкого кола методів та апаратних розробок є актуальною, першочерговою задачею в медицині. Аналіз видихуваного повітря відноситься до неінвазивних методів контролю фізіологічного стану людини, що викликає підвищену увагу.

Доведено, що одним з найважливіших факторів існування живих організмів є їх газообмін із навколишнім середовищем. Він базується на поглинанні кисню і виділенню вуглекислого газу та парів води, що обумовлено в основному енергозатратами живого організму. Ці процеси протікають настільки інтенсивно, що зміна концентрації CO<sub>2</sub> та O<sub>2</sub> під час дихання може досягати >3 % від сумарного складу видихуваного повітря. Однією з найбільш важливих особливостей газообміну є наявність багатьох інших легких газоподібних речовин, які утворюються в ор-

ганізмі в значно менших кількостях і тому присутні у видихуваному повітрі в якості слідів (концентрація <10 ppm).

Вони утворюються в результаті різноманітних процесів, пов'язаних з регулюванням швидкостей біологічних реакцій, передачею інформації, оновленням чи зміною структур організму та протіканням патологічних процесів, і для того, щоб уникнути накопичення виводяться із організму. Одні з найбільш поширених молекул-біомаркерів представлені на рис. 1.

Інформація про виділення таких речовин може стати цінною для дослідження та діагностики біохімічних та фізіологічних процесів, що протікають в організмі як при нормальному функціонуванні, так і при патологіях. Деякі із молекул, що володіють найбільшою специфічністю утворення в організмі, можна використовувати в якості природних газоподібних біомаркерів.

Для дослідження газообміну біологічних об'єктів, а саме аналізу складу видихуваного повітря використовується цілий спектр інструментальних підходів з достатньо широким спектром аналітичних характеристик. Для використання в конкретних дослідженнях методи підбираються таким чином, щоб їх аналітичні можливості відповідали поставленій діагностичній задачі.

Для аналізу складу видихуваного повітря виділяють декілька методологічних підходів:

- накопичення та конденсація видихуваного повітря;
- проведення дослідження в режимі реального часу з довготривалим та неперервним моніторингом;
- мінімізація об'єму аналізованої проби повітря для її локалізації;
- відбір та аналіз багатократних проб для визначення динаміки виділення досліджуваної речовини;
- проведення відносних вимірювань;
- одночасний аналіз декількох речовин.

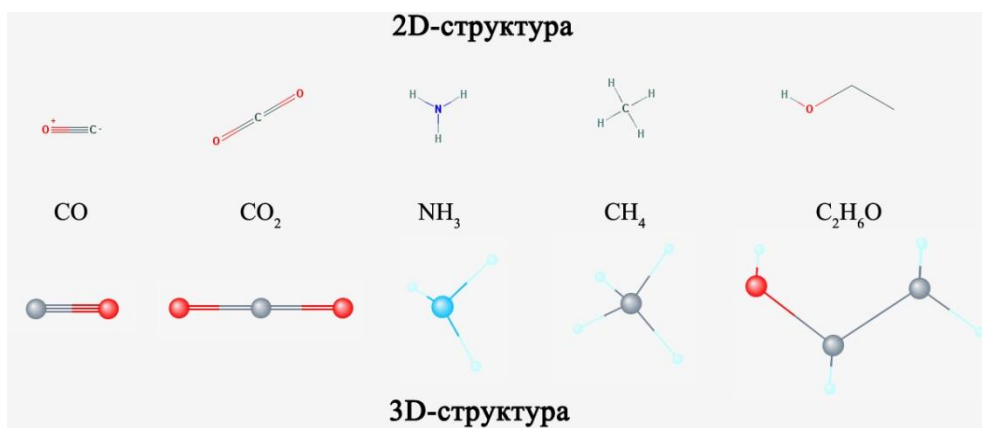


Рис. 1. Газоподібні молекули у видихуваному повітрі людини

**2. Постановка завдання**

Головними вимогами до методів, що використовуються при розробці портативних газоаналізаторів видихуваного повітря, є простота та нетравматичність втручання; можливість використання в домашніх умовах; функціонування в режимі реального часу; достатньо велика кількість речовин, що піддаються детектуванню; низька собівартість технічної реалізації.

*Мета статті* – аналіз існуючих методів дослідження складу видихуваного повітря з визначенням найбільш перспективного для подальшої розробки портативного діагностичного обладнання.

**3. Аналіз літературних джерел**

Підвищення ефективності діагностування захворювань за допомогою використання широкого спектру апаратури, методів, більш повного і різностороннього аналізу клінічних ознак є актуальним направленням в медицині.

Уявлення про виділення живими організмами деяких газоподібних речовин на рівні мікроконцентрацій активно розвиваються в даний час завдяки прогресу у створенні високочутливих і високоточних аналітичних методів. При досліджуванні газообміну людини найбільш актуальним є аналіз слідів газоподібних речовин у видихуваному повітрі, так як анатомічна будова легенів спеціально пристосована для високоєфективного обміну газами між повітрям та кров'ю. На теперішній час відомо, що нормальний видих людини є складною сумішшю близько 600 летючих сполук [3, 4]. Спектр речовин, сліди яких виявляються у видихуваному повітрі, лежить в межах від двоатомних молекул водню (H<sub>2</sub>) [5, 6], монооксидів вуглецю (CO) [7, 8] та азоту (NO) [9, 10] до багатоатомних аліфатичних і ароматичних вуглеводнів. Серед найбільш відомих робіт в області детектування газоподібних молекул-біомаркерів є праці Вакса В. Л. [11], Степанова Е. В. [12], Phillips M., [4], Vreman H. J. [13] та ін., проте жодна з них не проводить порівняльний аналіз існуючих методів, базуючись на запропонованих аналітичних характеристиках. При цьому важливим завданням є аналіз доцільності застосування того чи іншого методу при розробці портативних газоаналізаторів ВП.

**4. Ідентифікація молекул-біомаркерів у видихуваному повітрі**

Можливості методів, що застосовуються для аналітичних досліджень, обумовлені рядом необхідних характеристик. Найбільш важливими з них є: точність детектування, концентраційна чутливість, швидкодія, селективність, об'єм газової проби (рис. 2). Детальний опис цих характеристик наведено в табл. 1.

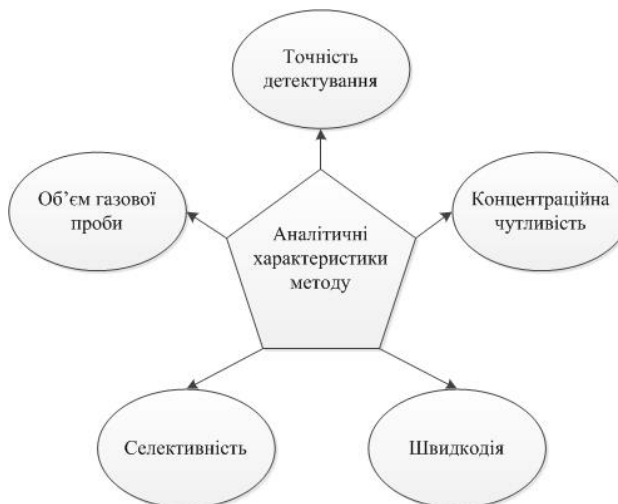


Рис. 2. Основні аналітичні характеристики методу визначення складу видихуваного повітря

Видихуване повітря – складний аналітичний об'єкт, що включає в себе неорганічні і органічні речовини, вміст яких коливається в широкому діапазоні. Складність складу ВП вимагає використання тільки самих передових методів газоаналізу, що задовольняють найжорсткішим аналітичним вимогам. Найбільш ефективними серед фізико-хімічних методів аналізу ВП є наступні:

- хроматографічні методи, засновані на сорбційних процесах;
  - електрохімічні методи, використовують електрохімічні властивості визначених речовин.
- До фізичних методів, що застосовуються для аналізу ВП, відносяться спектроскопічні методи інфрачервоного (ІЧ) і терагерцового діапазонів, що базуються на взаємодії речовини з електромагнітним випромінюванням.

Таблиця 1

Опис аналітичних характеристик методу визначення складу видихуваного повітря

Характеристика	Особливості
Точність детектування	3–5 % при реєстрації окремих хімічних речовин та їх відносного вмісту точність має складати; 10–30 % при одночасному детектуванні декількох хімічних з'єднань
Концентраційна чутливість	0,01 ppb – 10 ppm (в залежності від досліджуваної речовини)
Швидкодія	0,1 с – в реальному часі; 5–10 с – з усередненням по декільком видихам; 10–30 хв. – з накопичуванням проби видиху і концентруванням.
Селективність	Нечутливість до O <sub>2</sub> , N <sub>2</sub> , H <sub>2</sub> O, CO <sub>2</sub> (при дослідженні низько-концентраційних речовин)
Об'єм газової проби	≤10 мл – в режимі реального часу; 1–2 л – з усередненням по декільком видихам; 10–100 л – з накопичуванням проби видиху і концентруванням.

**Основні вимоги до аналізу видихуваного повітря**

Незважаючи на цілий ряд переваг аналізу ВП, його масштабне впровадження стримується наступними чинниками:

- відсутність точної інформації про сталий набір біомаркерів для багатьох захворювань або патологій та їх безпосереднього зв'язку з фізіологічними процесами в організмі;
- відсутність відповідних інструментальних методів аналізу видиху для проведення клінічних досліджень.

Таким чином, завдання для фізиків, хіміків та інженерів розділяється на три основні напрямки:

- пошук і біохімічне обґрунтування сталого набору молекул-маркерів для конкретного захворювання;
- розробка аналітичних методик виявлення молекул-маркерів з урахуванням детальної інформації про спектрах і межах виявлення;
- створення адекватних засобів виявлення молекул-маркерів з урахуванням розроблених методик і меж виявлення.

Розглянемо основні вимоги до характеристик інструментального методу для проведення аналізу ВП. Складність розробки таких приладів пов'язана з необхідністю поєднання наступних найважливіших параметрів в одному пристрої:

- можливість одночасного вимірювання та ідентифікації декількох молекул. Відомо, що для забезпечення високої достовірності постановки діагнозу необхідна реєстрація набору газів-маркерів, так як один біомаркер не володіє 100 % специфічністю;
- висока чутливість і висока точність визначення концентрацій. Зазвичай речовини-маркери присутні у ВП на рівнях концентрацій від 10 ppt до 10 ppm. Точність вимірювання концентрації становить 3–5 %, що пов'язано з нерівномірністю дихання і кровотоку;
- селективність. Оскільки у складі ВП присутні кілька десятків газів, для аналізу ВП необхідна реєстрація та ідентифікація речовин на фоні високих концентрацій азоту, кисню, води і вуглекислого газу, що присутні у ВП. Погана селективність знижує достовірність аналізу і веде до неточностей постановки діагнозу;

– швидкодія. Для більшості завдань потрібна швидкодія порядку декількох часток секунди. Час проведення аналізу з усередненням по декільком видихам становить близько 5–10 с;

- простота використання. Можливість використання приладу некваліфікованим споживачем (особливо важливо при клінічних дослідженнях);
- ціна «одного вимірювання» і вартість приладу. Для широкого розповсюдження аналізу ВП необхідна наявність недорогих пристроїв з дешевими комплектуючими та витратними матеріалами.

**Сучасні методи газового аналізу**

Серед сучасних фізико-хімічних методів визначення слідових кількостей газоподібних речовин лише деякі можуть застосовуватися в області аналізу ВП. До них відносяться газова хроматографія (ГХ), мас-спектрометрія (МС), мас-спектрометрія високої роздільної здатності з газохроматографічним поділом (МСГХ), електрохімічні методи (ЕХМ), ультрафіолетова хемолюмінісценція (УФХЛ), ІЧ-спектроскопія (ІЧС), Фур'є-спектроскопія (ФС), спектроскопія з використанням лазерних джерел (СЛД) та оптоакустична спектроскопія (ОАС), Істотні просування в області спектроскопічного аналізу пов'язані з розробкою спектрометрів терагерцового діапазону (ТС).

**Газова хроматографія**

Суть методу газової хроматографії полягає в пропусненні проби разом з потоком газу-носія (водень, гелій, азот, аргон, вуглекислий газ) через хроматографічну колонку [16]. Різні речовини проходять через неї з різною швидкістю, що призводить до поділу їх по фракціях. Компонентам з більшою розчинністю потрібен більший час для виходу з рідкої фази, ніж компонентам з меншою розчинністю. На виході встановлюється детектор, що реєструє наявність в газі-носії сторонніх газів. За часом виходу визначають саму речовину, а по тривалості та інтенсивності піку в показаннях детектора – її кількість. До достоїнств газової хроматографії можна віднести, насамперед, можливість якісного та кількісного визначення компонентів сумішей будь-яких органічних і неорганічних газів, рідин і твердих речовин. Залежно від типу досліджуваної речовини застосовуються плазменно-іонізаційні, полум'яно-

фотометричні, фотоіонізаційні детектори або детектори на основі електронного захвату. Застосування ГХ-аналізу дозволяє досягти чутливості порядку  $1-10^3$  ppb, проте селективність такого методу низька. Точність аналізу складає порядку  $10^{-6}$  %. Обмеження в застосуванні ГХ зазвичай пов'язані з недостатньою стабільністю аналізованої речовини. Крім того, до істотних недоліків методу відносяться складність підготовки проби (попереднє концентрування та/або зменшення обсягу аналізованої проби) та досить велика тривалість повного циклу газохроматографічного поділу (кілька хвилин), що не дозволяє використовувати такі прилади для моніторингу в режимі реального часу. Також потрібно відзначити швидке старіння дорогих хроматографічних колонок, що входять до складу приладу. Зазначені недоліки методу обмежують використання ГХ-обладнання дослідницькими лабораторіями.

При аналізі ВП метод ГХ в основному застосовувався з метою виявлення легких вуглеводнів: етилену ( $C_2H_4$ ), етану ( $C_2H_6$ ), пропану ( $C_3H_8$ ), пентану ( $C_5H_{12}$ ) [15, 17], ацетону ( $C_3H_6O$ ) [18] і сірководню ( $H_2S$ ) [19].

**Електрохімічні методи**

ЕХМ базуються на використанні ЕХ-сенсори (схема підключення на рис. 3), що застосовуються в основному для реєстрації неорганічних газоподібних сполук типу  $O_2$ ,  $CO$ ,  $CO_2$ ,  $NO$ ,  $NO_2$ ,  $H_2S$ ,  $SO_2$ ,  $HCN$ ,  $HCl$ ,  $Cl_2$  що, як правило, мають діапазон робочих концентрацій 0,1-100 ppm при швидкодії 10–15 с. Необхідний обсяг аналізованої проби досить малий – 10–20 мл. ЕХ аналізатори є відносно простими і надійними приладами, ідеально відповідними для досліджень, що вимагають компактності і автономного живлення.

Оскільки чутливість цих датчиків не дуже велика, то для діагностики складу повітря, що видихається, вони застосовуються лише в деяких спеціальних випадках. Один із прикладів – застосування для детектування виділення ендogenous CO з метою контролю утворення цього газу, що обумовлено катаболізмом гемістких структур. Серйозним недоліком застосування ЕХ-сенсорів є недостатня селективність аналізу, що знижується при детектуванні складних газових сумішей, а також за наявності водяної пари. Для поліпшення селективності аналізу використовуються фільтри і пастки, що можуть неконтрольовано пропускати деякі гази. Наприклад, при детектуванні CO у видихуваному повітрі методами ЕХ виникає проблема наявності ендogenous водню, який продукується в нижньому відділі кишечника за рахунок бактеріальної ферментації вуглеводнів і присутній у видиху немовлят і дорослих людей. Застосування фільтрів і пасток загрожує проблемами їх засмічення і зниження ефективності, а також можливістю неконтрольованої зміни ступіню фільтрування газових сполук з часом.

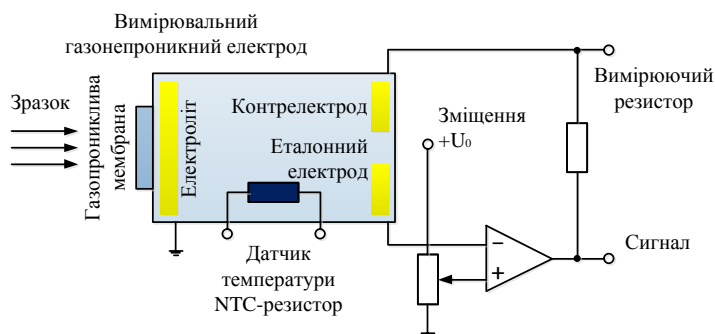


Рис. 3. Схема підключення ЕХ-сенсора

**Мас-спектрометрія**

Метод мас-спектрометрії [20] полягає у визначенні відношення мас іонів до їх зарядів ( $m/q$ ). Для цього досліджувана речовина піддається іонізації. Для іонізації використовуються різні процеси (електронний удар, хімічна іонізація, лазерна іонізація), а утворені таким чином іони розділяють і ідентифікують. Поділ іонів ґрунтується на відмінності їх траєкторій в магнітному та/або електростатичному полях. Для реєстрації розділених іонів в основному застосовуються фотопомножувачі. До переваг таких спектрометрів відносяться швидкість реакції, універсальність і достатню чутливість, яка може досягати декількох ppb. Але точність визначення вмісту компонентів становить від декількох відсотків до десятих часток відсотка. Крім того, при складних сумішах ідентифікація газів буде утруднена, оскільки одному і тому відношенню маси до заряду може відповідати кілька іонів або фрагментів молекул. Для підвищення селективності МС зазвичай комбінують з іншими методами.

Суть функціонування мас-спектрометра в поєднанні з технікою м'якої іонізації з перенесенням протону (МСПП) полягає у використанні м'якої іонізації за допомогою спеціального реагенту, в основному  $H_3O^+$ , який взаємодіє через перенос протона з усіма речовинами, що мають спорідненість до протону вище, ніж у води (рис. 4).

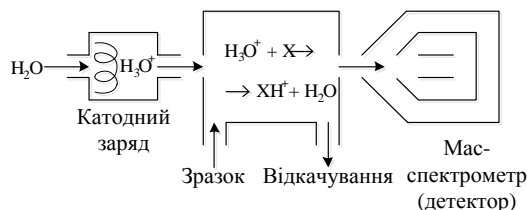


Рис. 4. Блок-схема МСПП (X – аналізована речовина)

Далі іонізовані молекули прискорюються електричним та/або магнітним полем і реєструються за допомогою МС. Перевагами такої методики є відсутність процедури підготовки проби і швидкість аналізу: час вимірювань становить близько 100 мс. Чутливість методу МСПП сягає рівня 100 ppb при часі накопичення 1 с. Наведений підхід також заснований на методиці, яка руйнує аналізований газ. Основним його недоліком є обмежений діапазон досліджуваних речовин. Зокрема, метод не може бути застосований для реєстрації таких важливих компонентів ВП як легкі вуглеводні (алкани, ацетилен, етилен) через їх ни-

зку спорідненість до протону. Крім того, сумарна концентрація речовин, що можуть бути проаналізовані МСПП не може перевищувати 10 ppb. Як і для класичної мас-спектрометрії, для МСПП існує проблема ідентифікації виявлених з'єднань.

Подальшим розвитком запропонованого підходу є техніка, в якій використовуються вже кілька реагентів для іонізації досліджуваних речовин ( $\text{H}_3\text{O}^+$ ,  $\text{NO}^+$ ,  $\text{O}_2^+$ ) [21–24]. Але чутливість такого методу нижча ніж у МСПП. На сьогоднішній день найуспішніший варіант комбінації полягає у використанні МС спільно з газовою хроматографією.

### Мас-спектроскопія високої роздільної здатності з газохроматографічним поділом

Метод МСГХ найбільш часто використовується для аналізу ВП. Застосування сучасних хроматографічних колонок дозволяє розділити близько 1000 різних речовин перед детектуванням, що істотно збільшує точність і селективність аналізу. Зокрема, відбувається відділення досліджуваних речовин від «високоінтенсивних» компонентів, що заважають аналізу ВП:  $\text{N}_2$ ,  $\text{O}_2$ ,  $\text{CO}_2$  и  $\text{H}_2\text{O}$ . Розділені фракції детектуються і аналізуються за допомогою мас-спектрометру (рис. 5).

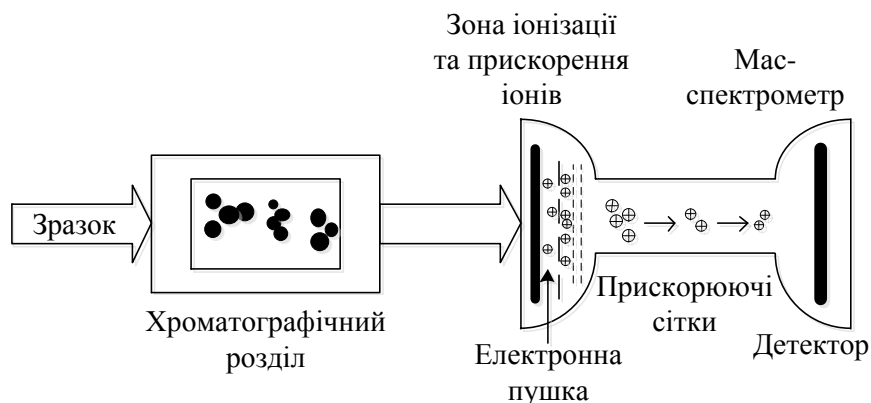


Рис. 5. Блок-схема МСГХ

Останнім досягненням в області МСГХ стало поєднання із застосуванням часопробного детектора та подвійного хроматографічного розділення. У результаті, замість традиційної швидкості вимірювань на рівні кількох спектрів за 1 с (з квадрупольним мас-спектрометром в якості детектору), на теперішній момент досягнута швидкість близько 500 спектрів за 1 с, що дозволяє істотно зменшити час аналізу. Застосування МСГХ дає можливість одержати повні мас-спектри високої роздільної здатності за час виходу хроматографічних піків, причому точне вимірювання мас іонів дозволяє встановити елементний склад кожного іона в мас-спектрі. Такий підхід забезпечує отримання максимально можливої структурної інформації, яку тільки можна отримати з мас-спектру – набір даних про точний елементний склад іонів і відносної інтенсивності їх піків. Крім того, використання мас-спектрометра дозволяє розрізнити речовини з однаковою масою, але різним елементним складом, що підвищує селективність детектування.

Таким чином, застосування МСГХ для аналізу ВП дозволяє реєструвати досить повний набір речовин, що входять до його складу, з чутливістю близько 1 ppb. Можливість селективного детектування забезпечує точне вимірювання окремих компонентів ВП. Ці переваги МСГХ стимулювали її широке використання в задачах аналізу ВП. За допомогою даної методики вдалося зареєструвати великий клас газів-маркерів, починаючи від оксиду вуглецю і закінчуючи високоорганізованими вуглеводнями. До недоліків МСГХ відносяться необхідність підготовки проби та обмеженість часу аналізу кількома хвилинами, що визначається часом процесу газохроматографічного поділу. Це не дозволяє використовувати МСГХ для вимірювань в режимі реального

часу. Використання мас-спектрометру в якості детектора, як зазначалося вище, призводить до ускладнень, пов'язаних з ідентифікацією речовин з однаковим відношенням маси до заряду. Крім того, такі пристрої дорогі, громіздкі та складні в експлуатації.

### Інфрочервона спектроскопія

В ІЧ-діапазоні найбільшого поширення набула спектроскопія поглинання. Суть підходу полягає в реєстрації випромінювання, що проходить через певний зразок, за інтенсивністю і спектром якого можна визначити склад зразку і концентрацію його окремих компонентів.

У звичайних умовах співвідношення між інтенсивністю падаючого сигналу  $J_0$  та інтенсивність  $J$  випромінювання, що пройшло через поглинаюче середовище, має вигляд:

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

де  $l$  – довжина поглинаючого середовища,  $\gamma$  – коефіцієнт поглинання зразка. У випадку слабкого поглинання ( $\gamma \cdot l \ll 1$ ) отримуємо:

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

При цьому коефіцієнт поглинання пов'язаний із концентрацією речовини:

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

де  $\sigma$  – поперечний переріз поглинаючих частинок ( $\text{см}^2$ ),  $N$  – концентрація досліджуваної речовини ( $\text{см}^3$ ). Таким чином, вимірювання інтенсивності сигналу, що пройшов, дає інформацію про концентрацію поглинаючої речовини.

Такий підхід найбільш повно реалізований у двох варіантах приладів: інфрачервоний Фур'є-спектрометр (ФС) та діоднолазерний спектрометр.

Інфрачервоний ФС є одним з найбільш поширених приладів для газового аналізу. ФС представляють собою модуляційні спектральні прилади, в яких для отримання спектра необхідно провести зворотне перетворення Фур'є експериментально реєстрованого сигналу. В основі подібних приладів лежить будь-який пристрій, що модулює світловий потік в залежності від довжини хвилі випромінювання. Як правило, в ФС застосовують класичний двопробневий інтерферометр Майкельсона, що складається з двох дзеркал та розділової пластини (рис. 6).

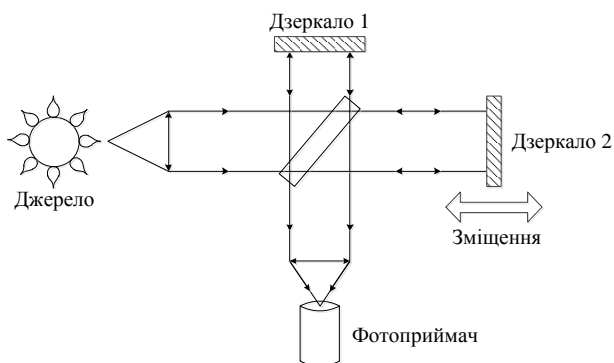


Рис. 6. Схема інтерферометра Майкельсона

Фотоприймачем при русі дзеркал реєструється не саме спектр випромінювання, а його інтерферограма

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

де  $x$  – величина зсуву рухомого дзеркала від положення, що відповідає нульовій різниці оптичного ходу;  $\nu$  – частота випромінювання,  $B(\nu)$  – спектр досліджуваного зразка. В дійсності інтегрування проводиться по кінцевому інтервалу хвильових чисел, оскільки є природні обмеження на спектральну чутливість фотоприймача і коефіцієнт спектрального пропускання оптичного тракту. Вихідний спектр відновлюється зворотним перетворенням Фур'є:

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

В якості джерел випромінювання в таких приладах використовуються глобари або ртутні лампи. ФС дозволяють швидко отримувати протяжні спектри, що дає можливість реєструвати спектр поглинання багатьох речовин. Однак чутливість ФС, навіть при використанні багатоходових кювет, невелика (не більша 0,1 ppm) через низьку інтенсивність джерел випромінювання.

Спектральна роздільна здатність ФС є постійною у всьому робочому діапазоні спектру і визначається тільки кінцевою різницею оптичного ходу  $L$ , що задається рухомих дзеркалом інтерферометра:

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

де параметр  $q$  лежить в діапазоні 0,5–2,0. Звичайно розміри дифракційних решіток і призм не перевищують 50 см, що призводить до обмеження на спектральну роздільну здатність приладу на рівні  $0,01 \text{ см}^{-1}$ .

### Терагерцова спектроскопія високої роздільної здатності

До недавнього часу із-за відсутності ефективних джерел та приймачів терагерцовий (ТГц) частотний діапазон залишався одним з найменш досліджених. Поява різних джерел ТГц-діапазону, в тому числі прецизійних, стимулювала розвиток спектроскопічної техніки та її додатків. На сьогоднішній день існує два спектроскопічних підходи, що дозволяють найбільшою мірою реалізувати вимоги аналізу ВП.

В основі першого лежить використання джерела випромінювання на фотозмішувачі. Суть підходу полягає в отриманні різниці частоти двох безперервних оптичних лазерів за допомогою напівпровідникового змішувача. Типова схема спектрометра на основі фотозмішувача представлена на рис. 7.

Спектрометр складається з наступних частин: два інфрачервоні лазери, фотозмішувач, комірка з досліджуванним газом та детектор.

Важливим моментом при розробці такого приладу є вибір лазерів, який визначається, насамперед, матеріалом фотозмішувача, що задає оптимальну довжину хвилі лазера. Одним з найпоширеніших матеріалів є вирощений при низьких температурах Ga:As, що має сильне поглинання на довжині хвилі близько 820 нм. З іншого боку, велике значення при виборі лазера має ширина лінії генерації та можливість перелаштування частоти, які визначають спектральну роздільну здатність та робочий діапазон спектрометра. При цьому для успішного використання оптичного лазера ширина лінії повинна бути менше 1 МГц (за час одного вимірювання), що потребує стабільності частоти на рівні  $10^{-9}$ .

Наприклад, Ti:Sa-лазери забезпечують переналаштування на довжині хвилі  $\approx 800 \text{ нм}$  з шириною лінії близько 100 кГц. Однак для їх експлуатації необхідні складні системи контролю та переналаштування частоти, а також потужні лазери накачки. Альтернативу Ti:Sa-лазерам складають ЗР-ДЛ (діодний лазер із зовнішнім резонатором), які є компактними та дозволяють отримувати широке переналаштування частоти. Для їх застосування також потрібні системи контролю та стабілізації частоти, так як в результаті джитера ширина лінії генерації ЗР-ДЛ, що входять до складу джерела, може бути реалізована по лініях поглинання цезію та рубідію на переходах 852 та 780 нм відповідно, що дозволяє домогтися ширини лінії на рівні 1 МГц. Для іншого лазера необхідно забезпечити як стабільність, так і переналаштування частоти з можливістю її точного визначення. Одне з рішень цієї задачі полягає у використанні інтерферометра Фабрі-Перо, який дає можливість отримувати необхідну ширину лінії ( $\sim 1 \text{ Гц}$ ), проводити сканування за частотою порядку 0,5 ТГц, але дозволяє визначити тільки відносні частоти. Тому для отримання інформації про абсолютні значення частот необхідно вико-

ристовувати вимірювач частоти, похибка якого не перевищує 50 МГц, в протилежному випадку важко

визначити центральні частоти молекулярних переходів з достатньою точністю.

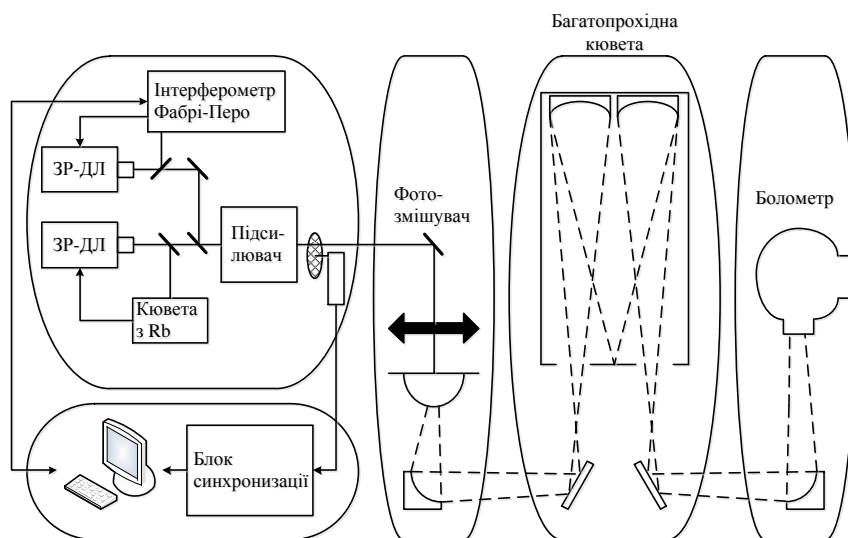


Рис. 7. Блок-схема спектрометра з фотозмішувачем

Іншим варіантом системи автоналаштування та сканування є використання частотної гребінки, яка генерується послідовністю коротких імпульсів від стабілізованого лазера. У даному випадку застосовується налаштування обох ДЛ по найближчій моді частотної гребінки (рис. 8).

При цьому параметри ТГц-випромінювання залежать від точності та стабільності частоти повторення  $f_{rep}$ . Застосування частотної гребінки дозволяє домогтися ширини лінії ТГц-випромінювання на рівні 100 кГц. Найбільш простим механізмом сканування частоти ДЛ в схемі є плавна зміна  $f_{rep}$ . Однак такий підхід забезпечує пере налаштування частоти порядку 10 МГц, тому в додатках використовується метод частотного переналаштування за допомогою інтерферометра Фабрі-Перо.

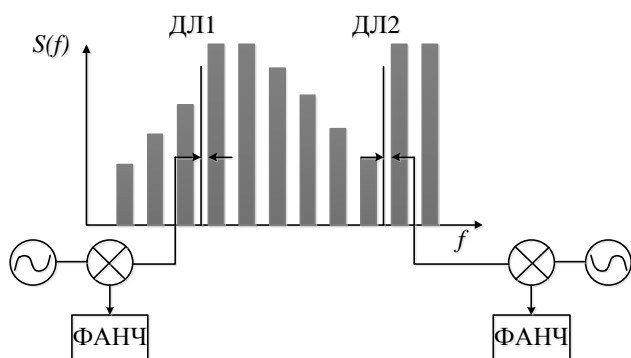


Рис. 8. Принцип стабілізації частоти двох діодних лазерів за частотною гребінкою стабілізованого лазера

Як зазначалося вище, перевагами такої техніки є широкосмугове переналаштування частоти (0,5 ТГц) і спектральна роздільна здатність на рівні кількох мегагерц. Фактично такі характеристики джерела дозволяють реєструвати лінії поглинання декількох газів в багатоконпонентній суміші, що є значною перевагою при аналізі ВП. Однак потуж-

ність випромінювання, що генерується фото змішувачем, сягає порядку 1 мкВт (для частот вище 1 ТГц), тому для реєстрації необхідні високочутливі приймачі, в основному криогенні. Крім того, існує проблема з визначенням центральних частот ліній поглинання. На даний момент така техніка застосовується в основному для виявлення простих речовин, таких як HCN, HCOOH (мурашина кислота), CO, NO, HCl, та дозволяє отримати чутливість на рівні декількох одиниць ppm, чого недостатньо для виявлення багатьох газів-маркерів у ВП.

Інший напрямок у створенні прецизійних спектрометрів ТГц-діапазону пов'язаний із застосуванням традиційного підходу мікрохвильової фізики. Суть підходу полягає у використанні стабільних генераторів частоти, створених за допомогою множення частоти високостабільного опорного синтезатора, що забезпечує стабільність та точність встановлення частоти на рівні  $10^{-9}$  від несучої. Ключовими елементами такої схеми є помножувачі частоти та змішувачі. Активний розвиток цього напрямку почався в 1980-х роках, коли були розроблені планарні діоди Шоткі.

Поява нових технологій протягом останніх 10 років і застосування сучасної техніки, що базується на інтегральних схемах, призвели до високого рівня розробки помножувачів та змішувачів на діодах Шоткі для всього субтерагерцового діапазону. Вже налагоджений серійний випуск нелінійних елементів на основі планарних діодів Шоткі, а також джерел випромінювання на їх основі. Так, компанія Virginia Diodes (США) виробляє помножувачі частоти до 1,7 ТГц, змішувачі – до 0,9 ТГц, а також джерела випромінювання на основі твердотільного генератора частоти, що працюють в діапазоні 1,26–1,31 ТГц з вихідною потужністю  $\approx 10$  мкВт.

Необхідно відзначити, що на високих частотах створення помножувачів на діодах Шоткі з коефіцієнтом множення більше 3 є сильно затрудненим. Очевидно, що для роботи на високих частотах розміри

діода Шоткі повинні бути малими, що ускладнює створення помножувачів з коефіцієнтом множення більше 3. Тому коефіцієнт множення більш високого порядку реалізується за допомогою ланцюга помножувачів з коефіцієнтами 2 і 3. Гарними перспективами для використання в помножувачах з високим номером гармонік та інших нелінійних елементах володіють квантові напівпровідникові надгратки (НГ). З використанням джерел мікрохвильового діапазону та помножувача частоти на НГ розроблена серія спектрометрів з реєстрацією сигналу у часовій області. В основі роботи спектрометрів лежить використання нестационарних ефектів взаємодії зондуемого випромінювання з газом. Такий прилад забезпечує реєстрацію сигналів у часовій області.

У спектрометрі можуть бути реалізовані два режими роботи: фазова маніпуляція та сканування частоти зондуемого сигналу.

У першому режимі періодичне перемикавання (зі здвигом  $\pi$ ) фази випромінювання, що резонансно взаємодіє з середовищем, призводить до процесів нестационарного випромінювання і поглинання, та, як наслідок, до періодичного виникнення і розпаду наведеної макроскопічної поляризації. При лінійній взаємодії випромінювання з газом процеси нестационарного випромінювання та поглинання стають помітні внаслідок того, що процес виключення випромінювання може бути розглянутий як процес включення випромінювання, рівного по модулю і протилежного по фазі. Якщо фаза когерентного спонтанного випромінювання (КСВ) протилежна фазі збуджуючого випромінювання, то сигнал тимчасового поглинання може бути розглянутий як КСВ, яке виключається з випромінювання, що пройшло через комірку поглинання. Тому сигнал фазової маніпуляції може бути представлений як суперпозиція двох сигналів. Перший з них має амплітуду, рівну амплітуді джерела випромінювання, а другий сигнал, що має в 2 рази більшу амплітуду протилежну по фазі, амплітудно-модульований прямокутними імпульсами. У момент включення другого сигналу фаза повного сигналу змінюється на протилежну до тих пір, поки амплітуда залишається постійною. Очевидно, що величина сигналу, що пройшов, викликана порушенням і затримкою поляризації газових молекул, в 2 рази більша, ніж в процесах включення і виключення поля, що використовується в спектрометрах з частотним регулюванням. На рис. 9 представлена тимчасова залежність потужності випромінювання, що пройшло через досліджувану речовину, у випадку фазової маніпуляції мікрохвильового випромінювання з потужністю  $P_0$  та частотою  $\omega_0$ .

Частина діаграми на рис. 14 при  $t < t_0$  відповідає режиму стаціонарного поглинання ( $P = P_0 - \Delta P$ , де  $\Delta P$  – потужність, поглинена молекулами) та наведення макроскопічної поляризації. В момент  $t = t_0$  виникає фазове перемикавання випромінювання та квантова сис-

тема виходить із резонансу з полем. У цей момент  $P = P_0 + \Delta P$ . При  $t < t_0$  наведена поляризація розпадається і система повертається в початковий стан. Режим фазового регулювання звичайно використовується для виявлення шуканого газу в суміші.

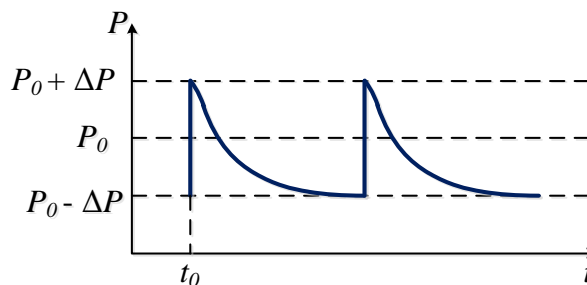


Рис. 9. Сигнали нестационарного випромінювання та поглинання при фазовій модуляції впливаючого випромінювання

Для забезпечення вимог спектроскопії високої роздільної здатності точність встановлення миттєвих значень частоти джерела випромінювання для режиму фазового регулювання повинна бути не більша  $10^{-8}$  відносно центральної частоти випромінювання. Подібна точність може бути досягнута за рахунок використання фазового автоналаштування частоти (ФАНЧ) джерела випромінювання по високостабільному опорному синтезатору частоти, що дозволяє реалізувати спектральну роздільну здатність на рівні 10 кГц, необхідну для однозначної реєстрації та ідентифікації ліній поглинання багатьох газів.

В якості джерела випромінювання в спектрометрі використовується лампа зворотної хвилі (ЛЗВ) (рис. 10).

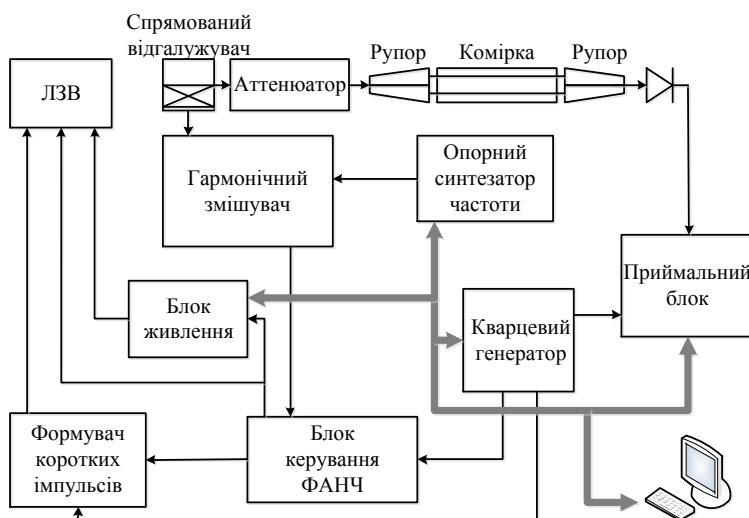


Рис. 10. Блок-схема спектрометра ТГц-діапазону з фазовою маніпуляцією впливаючого випромінювання

Живлення лампи здійснюється за допомогою високовольтного джерела напруги, величина якого визначає частоту генерації. Сигнал ЛЗВ проходить через комірку, що містить досліджуваний газ, та реєструється детектором на основі діода Шоткі. Далі в приймальному блоці продетектований сигнал посилюється та перетворюється в цифровий за допомогою



АЦП. Для виділення слабких спектроскопічних сигналів та фоні шумів використовується спеціально розроблений цифровий накопичувач, що здійснює в реальному часі сумування та усереднення сигналів, що надходять на його вхід.

Для реалізації другого режиму роботи спектрометра (швидкого свіпування частоти зондуючого сигналу) необхідне виконання наступної умови (в лінійному наближенні):

$$\left| \frac{dw}{dt} \right| \gg \Gamma^2, \quad (7)$$

де  $\left| \frac{dw}{dt} \right|$  – швидкість свіпування,  $\Gamma$  – напівширина лінії поглинання молекул. Далі розглянемо ситуацію, в якій характеристика свіпування представляє собою пилкоподібну криву (рис. 11). Тоді швидкість свіпування можна задати виразом

$$\mu = \frac{2(w_2 - w_1)}{T}. \quad (8)$$

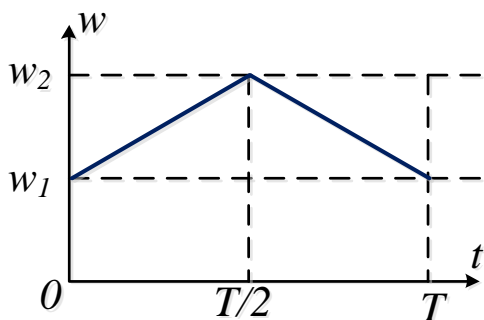


Рис. 11. Характеристика свіпування за частотою

Сигнал на виході комірки представляє собою суперпозицію КСВ-сигналу на частоті молекулярного переходу  $w_0$  та сигналу, що пройшов через комірку ЛЧМ-випромінювання. Амплітуда КСВ-сигналу визначається виразом:

$$E_{CSR} \sim E_0 \cdot \gamma_0 \cdot l \cdot \Delta w_l \cdot \mu^{-1/2} \cdot g(t), \quad (9)$$

де  $E_0$  – амплітуда зондуючого випромінювання,  $\gamma_0$  – коефіцієнт молекулярного поглинання,  $l$  – довжина комірки,  $\Delta w_l$  – напівширина спектральної лінії,  $\mu$  – швидкість свіпування,  $g(t)$  – імпульсна характеристика молекулярної лінії поглинання.

Спектроскопічний сигнал або тимчасові варіації амплітуди випромінювання на виході комірки, представляються виразом:

$$\Delta E(t) \sim E_0 \cdot \gamma_0 \cdot l \cdot \Delta w_l \cdot \mu^{-1/2} \cdot g(t - t_0) \cdot \sin \frac{\mu(t - t_0)^2}{2}, \quad (10)$$

де  $t_0$  – час, для якого  $w_l(t_0) = w_0$ .

Для  $\gamma \cdot l \ll 1$  сигнал на виході детектора  $U(t)$  пропорційний  $\Delta E(t)$ . Характеристика детектора визначає коефіцієнт пропорційності. Для перетворення прийнятих спектроскопічних сигналів  $U(t)$  до виду, що характерний для традиційних імпульсних Фур'є-спектрометрів, використовується наступний вираз:

$$U_1(t) = U(t) \cdot \cos \varphi(t) \pm H(U(t)) \cdot \sin \varphi(t), \quad (11)$$

де функція  $\varphi(t)$  має вигляд:

$$\varphi(t) = w_1 t + \frac{\mu t^2}{2}, \quad 0 < t < \frac{T}{2}, \quad (12)$$

$$\varphi(t) = w_2 t - \frac{\mu \left(t - \frac{T}{2}\right)^2}{2}, \quad \frac{T}{2} < t < T,$$

а  $H(U(t))$  представляє собою перетворення Гільберта:

$$H(U(t)) = -\frac{1}{\pi} \int_{-\infty}^{\infty} \frac{U(x)}{x-t} dx. \quad (13)$$

Перетворення (15) використовується для отримання  $\pi/2$ -фазового зсуву для всіх компонент прийнятого сигналу. Воно може бути реалізоване як комбінація наступних операцій: Фур'є-перетворення сигналу, взаємозаміни дійсної та уявної частин спектра і зворотного перетворення Фур'є.

В результаті перетворення (13) отримаємо:

$$U_1(t) \sim E_0 \cdot \gamma_0 \cdot l \cdot \Delta w_l \cdot \mu^{-1/2} \cdot g(t - t_0) \times \sin[(w_0 - w_1) \cdot (t - t_0)], \quad 0 < t < \frac{T}{2}, t > t_0, \quad (14)$$

$$U_2(t) \sim E_0 \cdot \gamma_0 \cdot l \cdot \Delta w_l \cdot \mu^{-1/2} \cdot g(t - t_0) \times \sin[(w_2 - w_0) \cdot (t - t_0)], \quad \frac{T}{2} < t < T, t > t_0.$$

Фур'є-перетворення отриманих в обох напівперіодах свіпування сигналів, що описуються вираженням (16), дає вихідну спектральну характеристику лінії поглинання з центральною частотою  $w_0 - w_1$  для  $0 < t < T/2$  або  $w_2 - w_0$  для  $T/2 < t < T$ . Отримана інтенсивність спектральної лінії пропорційна

$$\gamma_0 \cdot l \cdot \sqrt{\Delta w_l / \mu}.$$

Характеристики, отримані в результаті перетворення сигналів в першому та другому напівперіоді свіпування, можуть аналізуватися окремо або підсумовуватися для поліпшення співвідношення «сигнал-шум». Внаслідок лінійного характеру операцій і застосування принципу суперпозиції навіть при великому числі спектральних ліній в діапазоні сканування, результат такої обробки дає адекватне представлення спектра.

Таким чином, режим сканування за частотою дозволяє проводити дослідження складу суміші або одночасно вимірювати концентрації декількох газів. Широкодіапазонні вимірювання в скануючому режимі дають можливість за кілька часток секунди реструктурувати одночасно лінії поглинання декількох газів. Схема спектрометра з швидким свіпуванням частоти показана на рис. 12. Точність встановлення миттєвих значень частоти джерела випромінювання в даному випадку повинна бути не більшою за  $10^{-6}$ , що так само як і в попередньому випадку, реалізується за допомогою ФАНЧ.

Сигнал, що керує частотою ЛЗВ, подається або на опорний вхід високовольтного блоку живлення, або безпосередньо на анод лампи, що з'єднаний з корпусом приладу через резистор з невеликим опором. Автоналаштування частоти ЛЗВ здійснюється по високостабільному опорному синтезатору частоти. Для формування свіп-сигналу, що керує свіпуючим частотою ЛЗВ, застосовується швидкодіючий 16-розрядний АЦП, на виході якого формується сигнал, близький до трикутного. Приймальна частина спектрометра включає в себе детекторний модуль та цифровий приймальний блок.

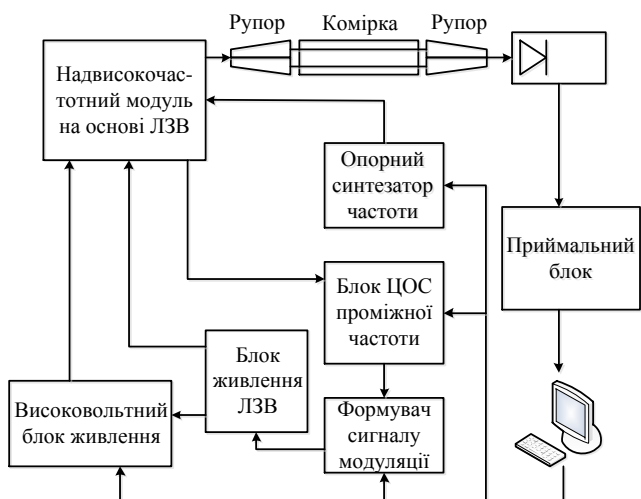


Рис. 12. Блок-схема спектрометра зі швидким свіпуючим частотою

Детекторний модуль містить детекторну голівку з діодом Шоткі, слабшумний попередній підсилювач з ланцюгом подачі зміщення на детектор та фільтр низьких частот (ФНЧ). Вимірювання випрямленої постійної напруги на детекторі (на вході ФНЧ) дозволяє визначити інтенсивність спектральних ліній без будь-яких попередніх калібрувань. Сигнал з виходу передпідсилювача надходить на вхід швидкодіючого АЦП, а потім на швидкодіючий цифровий накопичувач, що виконує сумування та усереднення спектроскопічних сигналів в реальному часі. Далі дані передаються до комп'ютеру, де усереднення може бути продовжено. Когерентне накопичення сигналів дозволяє підвищити відношення «сигнал-шум», а отже і чутливість спектроскопічних вимірювань.

Керує основними вузлами спектрометра, а також обробляє спектроскопічні сигнали вбудований комп'ютерний модуль.

Спектрометри на основі нестационарних ефектів демонструють найкраще наближення до теоретичної межі чутливості при доплерівській роздільній здатності. При довжині комірки  $l=1$  м та часу вимірювання 1с чутливість спектрометра становить  $5 \cdot 10^{-10} \text{ см}^{-1}$ . При цьому точність вимірювання інтенсивності ліній поглинання (без попереднього каліб-

рування)  $\leq 5\%$ . Точність встановлення частоти складає  $10^{-9}$  від несучої.

Застосування ТГц-спектрометрів для реєстрації найбільш важливих біомаркерів в ВП, таких як монооксид азоту, ацетон, аміак, монооксид вуглецю, продемонстровано в роботі [25]. Досягнута чутливість ТГц-спектрометрів на нестационарних ефектах поки знаходяться на рівні декількох сотень ppb, проте наразі ведуться роботи по її підвищенню [26, 27].

Таким чином, прецизійні спектрометри терагерцового діапазону забезпечують селективність, високу достовірність та високу швидкість вимірювань, а також можливість одночасного виявлення декількох газів-маркерів. Поліпшення чутливості цих методів спільно з розробкою компактною та простою у використанні конструкції приладу можуть дати надійний метод аналізу ВП.

Для розробки портативних газоаналізаторів ВП необхідне якісне порівняння існуючих методів низькочутливого газового аналізу. Найбільш простим та зручним для аналізу і вибору базового методу контролю є узагальнений якісний критерій ефективності (УЯКЕ) [28].

УЯКЕ вказує на досягнення мети, яка поставлена перед засобом діагностування. Цей критерій може приймати тільки фіксовані значення: «1» – у разі досягнення мети, «0» – в протилежному випадку. Таким чином якісний критерій ефективності буде являти собою суму часткових якісних критеріїв ефективності, що характеризують часткові цілі, поставлені перед технологічною розробкою:

$$k = \sum_{i=1}^n \frac{a_i}{n}, \quad (15)$$

де  $a_i$  – ваговий коефіцієнт,  $n$  – загальна кількість якісних критеріїв ефективності. Загальна ефективність буде визначатися зі співвідношення ефективності засобу вимірювання на базі реального методу контролю та засобу вимірювання на базі еталонного методу (ЕТ) контролю:

$$E_i = \frac{k_i}{k_{et}}, \quad (16)$$

де  $k_i$  – узагальнений якісний критерій  $i$ -го методу,  $k_{et}$  – еталонний метод.

В якості критеріїв при розробці портативного діагностичного обладнання для виявлення ряду молекул-біомаркерів (CO, NO, NO<sub>2</sub>, CH<sub>4</sub> та ін.) можуть бути використані наступні критерії: селективність, концентраційна чутливість (~1–10 ppm), точність (~1–5 %), швидкодія (~1 с) та об'єм газової проби (~10–20 мл). Одночасне задоволення методом запропонованих аналітичних характеристик дозволяє рекомендувати його для створення портативного газоаналізатора ВП. В табл. 2 наведено порівняння розглянутих в роботі методів на основі запропонованих якісних критеріїв ефективності.

Таблиця 2

Параметри критеріїв ефективності методів детектування молекул-біомаркерів

Метод	Селективність	Концентраційна чутливість	Точність	Швидкодія	Об'єм проби
ГХ	низька	1–1000 ppb	–	20–30 с	~10 л
ЕМ	достатня	0,1–100 ppm	~1–2 %	10–15 с	~10–20 мл
МС	низька	~100 ppb	–	~1 с	~10–20 мл
МСГХ	достатня	~1 ppb	0,01–0,03 %	~120 с	~10 мл
ІЧС	низька	0,1–1 ppm	–	5–10 хв	~1–2 л
ТС	низька	~100 ppb	≤5 %	~1 с	~1–2 л
УФХЛ	достатня	~1 ppb	–	~1 с	~1–10 мл
ДІЧС	низька	0,1–1 ppm	–	5–10 хв	~1–2 л
ФС	низька	0,1–1 ppm	–	5–10 хв	>10 л
СЛД	низька	~10 ppb	~1 %	15–200 с	~10 мл
ОАС	низька	0,01–100 ppb	–	~1 с	~10 мл

Таблиця 3

Порівняння методів контролю складу ВП на основі УЯКЕ для розробки портативних газоаналізаторів

Метод	Селективність	Концентраційна чутливість	Точність	Швидкодія	Об'єм газової проби	УЯКЕ
ГХ	0	1	0	0	0	0,2
ЕМ	1	1	1	1	1	1
МС	0	1	0	1	1	0,6
МСГХ	1	1	1	0	1	0,8
ІЧС	0	1	0	0	0	0,4
ТС	0	1	1	1	0	0,6
УФХЛ	1	1	0	1	1	0,8
ДІЧС	0	1	0	0	0	0,2
ФС	0	1	1	0	0	0,4
СЛД	0	1	0	0	1	0,4
ОАС	0	1	1	1	1	0,8
ЕТ	1	1	1	1	1	1

В табл. 3 наведено порівняльну характеристику існуючих методів дослідження складу ВП. Таким чином на основі проведеного аналізу встановлено, що найбільш прийнятним для розробки портативних газоаналізаторів є електрохімічні методи (УЯКЕ=1). На теперішній час вони використовуються для детектування O<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub>, CO, NO, NO<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>, H<sub>2</sub>S, HCl, Cl<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>, що може допомогти у визначенні широкого класу патологій (астма, анемії, рак органів травлення, гастрит, гепатит та ін.), у тому числі на ранніх стадіях їх розвитку.

### 5. Результати дослідження

На основі проведеного аналізу встановлено, що на теперішній момент при розробці портативних газоаналізаторів видихуваного повітря доцільного застосувати електрохімічні методи (УЯКЕ=1, тобто дані методи відповідають всім заданим критеріям ефективності). Засоби вимірювання, що базуються на застосуванні цих методів, володіють необхідними аналітичними характеристиками (зокрема результати вимірювання можна отримати протягом 10–15 с при об'ємі газової проби ~ 10–20 мл), що дає можливість використовувати кінцевий технологічний виріб для діагностування широкого спектру патологій, що спричинюють появу у ВП таких газових сполук як CO, NO, NO<sub>2</sub>, H<sub>2</sub>S, SO<sub>2</sub>, HCN, HCl, Cl<sub>2</sub> та ін. Головним завданням подальшої роботи є розробка доступного портативного газоаналізатора ВП,

що забезпечується спрощенням технологічного виробництва.

### 6. Висновки

Проводячи оцінку літературних джерел по застосуванню різних методів високочутливого детектування газоподібних молекул-біомаркерів у ВП, можна зробити висновок, що інструментальний аналіз слідів газоподібних речовин у ВП є актуальною та перспективною задачею для розвитку нових методів дослідження та засобів діагностики в біомедицині. Їх об'єктами можуть бути відносно легкі та прості молекули-біомаркери, закономірності їх утворення та виділення, що чітко пов'язано з нормальними та патологічними процесами, що протікають в організмі.

Для діагностування різного роду захворювань та патологій важливим залишається розробка доступного для широкого кола споживачів портативного газоаналізатора ВП.

### Література

- Pauling, L. Quantitative Analysis of Urine Vapor and Breath by Gas-Liquid Partition Chromatography [Text] / L. Pauling, A. Robinson, R. Teranishi, P. Cary // Proceedings of the National Academy of Sciences . – 1971. – Vol. 68, Issue 10. – P. 2374–2376. doi: 10.1073/pnas.68.10.2374
- Степанов, Е. В. Двухканальная лазерная спектроскопия и анализ молекул-биомаркеров [Текст] / Е. В. Степанов, 2009. – 416 с.

3. Phillips M. Breath Tests in Medicine / M. Phillips // *Scientific American*. – 1992. – Vol. 267, Issue 1. – P. 74–79. doi: 10.1038/scientificamerican0792-74
4. Phillips, M. Variations in volatile organic compounds in the breath of normal humans [Text] / M. Phillips, J. Herrera, S. Krishan, M. Zain, J. Greenberg, R. N. Cataneo // *Journal of Chromatography B: Biomedical Sciences and Applications*. – 1999. – Vol. 729, Issue 1-2. – P. 75–78. doi: 10.1016/s0378-4347(99)00127-9
5. LeMarchand, L. Use of breath hydrogen and methane as markers of colonic fermentation in epidemiological studies: circadian patterns of excretion [Text] / L. LeMarchand, L. R. Wilkens, P. Harwood, R. V. Cooney // *Environmental Health Perspectives*. – 1992. – Vol. 98. – P. 199–202. doi: 10.1289/ehp.9298199
6. Hamilton, L. H. Breath Tests and Gastroenterology [Text] / L. H. Hamilton. – *QuinTron Instrument Co. Milwaukee, WI*, 1998. – 123 p.
7. Coburn, R. F. Endogenous carbon monoxide production in patients with hemolytic anemia [Text] / R. F. Coburn, W. J. Williams, S. B. Kahn // *Journal of Clinical Investigation*. – 1966. – Vol. 45, Issue 4. – P. 460–468. doi: 10.1172/jci105360
8. Тиунов, А. А. Продукты метаболизма при радиационном поражении [Текст] / А. А. Тиунов, В. В. Кустов. – Атомиздат, 1980. – 104 с.
9. Gustafsson, L. E. Endogenous nitric oxide is present in the exhaled air of rabbits, guinea pigs and humans [Text] / L. E. Gustafsson, A. M. Leone, M. G. Persson // *Biochemical and Biophysical Research Communications*. – 1991. – Vol. 181, Issue 2. – P. 852–857. doi: 10.1016/0006-291x(91)91268-h
10. Alving, K. Increased amount of nitric oxide in exhaled air of asthmatics [Text] / K. Alving, E. Weitzberg, J. M. Lundberg // *Eur. Respir. J.* – 1993. – Vol. 6. – P. 1368–1370.
11. Вакс, В. Л. Анализ выдыхаемого воздуха: физические методы, приборы и медицинская диагностика [Текст] / В. Л. Вакс, Е. Г. Домрачева, Е. А. Собакинская, М. Б. Черняева // *Успехи физических наук*. – 2014. – № 184. – С. 739–758.
12. Степанов, Е. В. Методы высокочувствительного газового анализа молекул-биомаркеров в исследовании выдыхаемого воздуха [Текст] / Е. В. Степанов. – Труды Института общей физики им. А.М. Прохорова, 2005. – С. 5–47.
13. Vreman, H. J. Semiportable electrochemical instrument for determining carbon monoxide in breath [Text] / H. J. Vreman, D. K. Stevenson // *Clin. Chem.* – 1994. – Vol. 10. – P. 1927–1933.
14. Pelli, M. A. Breath alkanes determination in ulcerative colitis and Crohn's disease [Text] / M. A. Pelli, G. Trovarelli, E. Capodicasa, G. E. De Medio, G. Bassotti // *Diseases of the Colon & Rectum*. – 1999. – Vol. 42, Issue 1. – P. 71–76. doi: 10.1007/bf02235186
15. Хмельницкий, Р. А. Хромато-масс-спектрометрия [Текст] / Р. А. Хмельницкий, Е. С. Бродский. – Москва, 1984. – 216 с.
16. Esterbauer H. Estimation of peroxidative damage. A critical review [Text] / H. Esterbauer // *Pathol Biol.* – 1996. – Vol. 44. – P. 25.
17. Zemskov, V. S. Value of exhaled air acetone level in assessing the impairment of secretory pancreatic function in acute destructive pancreatitis [Text] / V. S. Zemskov, V. V. Khrapach, V. A. Liashenko // *Klin Khir.* – 1992. – Vol. 11. – P. 9–11.
18. Tangerman, A. Halitosis and *Helicobacter pylori* infection [Text] / A. Tangerman, E. G. Winkel, L. de Laat // *Journal of Breath Research*. – 2012. – Vol. 6, Issue 1. – P. 017102. doi: 10.1088/1752-7155/6/1/017102
19. Байерман, К. Определение следовых количеств органических веществ [Текст] / К. Байерман. – Москва, 1987. – 429 с.
20. Spanel, P. Selected ion flow tube mass spectrometry for on-line trace gas analysis in biology and medicine [Text] / P. Spanel, D. Smith // *European Journal of Mass Spectrometry*. – 2007. – Vol. 13, Issue 1. – P. 77–82. doi: 10.1255/ejms.843
21. Boshier, P. R. On-line, real time monitoring of exhaled trace gases by SIFT-MS in the perioperative setting: a feasibility study [Text] / P. R. Boshier, J. R. Cushnir, V. Mistry, A. Knaggs, P. Španěl, D. Smith, G. B. Hanna // *The Analyst*. – 2011. – Vol. 136. – P. 3233. doi: 10.1039/c1an15356k
22. Smith, D. Direct, rapid quantitative analyses of BVOCs using SIFT-MS and PTR-MS obviating sample collection [Text] / D. Smith, P. Spanel // *Trac-trends in analytical chemistry*. – 2011. – Vol. 30, Issue 7. – P. 945. doi: 10.1016/j.trac.2011.05.001
23. Dummer, J. F. Accurate, reproducible measurement of acetone concentration in breath using selected ion flow tube-mass spectrometry [Text] / J. F. Dummer, M. K. Storer, W.-P. Hu, M. P. Swanney, G. J. Milne, C. M. Frampton et. al. // *Journal of Breath Research*. – 2010. – Vol. 4, Issue 4. – P. 046001. doi: 10.1088/1752-7155/4/4/046001
24. Применение методов и средств нестационарной спектроскопии субТГц и ТГц диапазонов частот для неинвазивной медицинской диагностики [Текст] / В. Л. Вакс, Е. Г. Домрачева, А. В. Масленникова и др. // *Оптический журнал*. – 2012. – Т. 79, № 2. – С. 9.
25. Vaks, V. Upgrading the sensitivity of spectroscopy gas analysis with application of supersonic molecular beams [Text] / V. Vaks, E. Domradcheva, E. Sobakinskaya, Chernyaeva // *Journal of Applied Physics*. – 2012. – Vol. 111, Issue 7. – P. 074903. doi: 10.1063/1.3699053
26. Вакс, В. Л. Разработка физических принципов построения и реализации спектрометра диапазона 500-700GHz со сверхпроводниковым интегральным приемником [Текст] / В. Л. Вакс, В. Ю. Балакирев, А. Н. Панин и др. // *Физика твердого тела*. – 2010. – Т. 52, № 11. – С. 2100–2103.
27. Кучерук, В. Ю. Анализ існуючих засобів вимірювання механічних характеристик електричних машин [Текст] / В. Ю. Кучерук // *Вимірювальна техніка та метрологія*. – 1999. – № 54. – С. 125–138.

**References**

1. Pauling, L., Robinson, A. B., Teranishi, R., Cary, P. (1971). *Quantitative Analysis of Urine Vapor and Breath by Gas-Liquid Partition Chromatography*. Proceedings of the National Academy of Sciences, 68 (10), 2374–2376. doi: 10.1073/pnas.68.10.2374
2. Stepanov, E. (2009). *Diodnaja lazernaja spektroskopija i analiz molekul-biomarkerov*. Moscow: Fizmatlit, 416.
3. Phillips, M. (1992). *Breath Tests in Medicine*. *Scientific American*, 267 (1), 74–79. doi: 10.1038/scientificamerican0792-74
4. Phillips, M., Herrera, J., Krishnan, S., Zain, M., Greenberg, J., Cataneo, R. N. (1999). *Variation in volatile organic compounds in the breath of normal humans*. *Journal of Chromatography B: Biomedical Sciences and Applications*, 729 (1-2), 75–88. doi: 10.1016/s0378-4347(99)00127-9
5. Le Marchand, L., Wilkens, L. R., Harwood, P., Cooney, R. V. (1992). *Use of breath hydrogen and methane as markers of colonic fermentation in epidemiologic studies: circadian patterns of excretion*. *Environmental Health Perspectives*, 98, 199–202. doi: 10.1289/ehp.9298199
6. Hamilton, L. (1998). *Breath Tests and Gastroenterology*. Milwaukee: QuinTron Instrument Co, 123.
7. Coburn, R. F., Williams, W. J., Kahn, S. B. (1966). *Endogenous carbon monoxide production in patients with hemolytic anemia*. *Journal of Clinical Investigation*, 45 (4), 460–468. doi: 10.1172/jci105360
8. Тиунов, А., Кустов, В. (1980). *Продукты метаболизма при радиационном поражении*. Москва: Атомиздат, 104.
9. Gustafsson, L. E., Leone, A. M., Persson, M. G., Wiklund, N. P., Moncada, S. (1991). *Endogenous nitric oxide is*

present in the exhaled air of rabbits, guinea pigs and humans. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 181 (2), 852–857. doi: 10.1016/0006-291x(91)91268-h

10. Alving, K., Weitzberg, E., Lundberg, J. (1993). Increased amount of nitric oxide in exhaled air of asthmatics. *Eur. Respir. J.*, 6, 1368–1370.

11. Vaks, V., Domradcheva, E., Sobakinskaja, E., Chernjaeva, M. (2014). Analiz vydyhaemogo vozduha: fizicheskie metody, pribory i medicinskaja diagnostika. *Uspehi Fizicheskikh Nauk*, 184, 739–758.

12. Stepanov, E. (2005). Metody vysokochuvstvitel'nogo gazovogo analiza molekul-biomarkerov v issledovanija vydyhaemogo vozduha. *Trudy Instituta Obshej Fiziki im. A. M. Prohorova*, 67, 5–47.

13. Vreman, H., Stevenson, D. (1994). Semiportable electrochemical instrument for determining carbon monoxide in breath. *Clin. Chem.*, 10, 1927–1933.

14. Pelli, M. A., Trovarelli, G., Capodicasa, E., De Medio, G. E., Bassotti, G. (1999). Breath alkanes determination in ulcerative colitis and Crohn's disease. *Diseases of the Colon & Rectum*, 42 (1), 71–76. doi: 10.1007/bf02235186

15. Hmel'nickij, R., Brodskij, E. (1984). *Hromato-mass-spektrometrija*. Moskva: Himija, 216.

16. Esterbauer, H. (1996). Estimation of peroxidative damage. A critical review. *Pathol Biol.*, 44, 25.

17. Zemskov, V., Khrapach, V., Liashenko, V. (1992). Value of exhaled air acetone level in assessing the impairment of secretory pancreatic function in acute destructive pancreatitis. *Klin Khir.*, 11, 9–11.

18. Tangerman, A., Winkel, E. G., de Laat, L., van Oijen, A. H., de Boer, W. A. (2012). Halitosis and *Helicobacter pylori* infection. *Journal of Breath Research*, 6 (1), 017102. doi: 10.1088/1752-7155/6/1/017102

19. Bajerman, K. (1987). *Opreделение sledovyh količestv organicheskikh veshhestv*. Moscow: Mir, 429.

20. Španěl, P., Smith, D. (2007). Selected ion flow tube mass spectrometry for on-line trace gas analysis in biology and medicine. *European Journal of Mass Spectrometry*, 13 (1), 77–82. doi: 10.1255/ejms.843

21. Boshier, P. R., Cushnir, J. R., Mistry, V., Knaggs, A., Španěl, P., Smith, D., Hanna, G. B. (2011). On-line, real time monitoring of exhaled trace gases by SIFT-MS in the perioperative setting: a feasibility study. *Analyst*, 136 (16), 3233. doi: 10.1039/c1an15356k

22. Smith, D., Španěl, P. (2011). Direct, rapid quantitative analyses of BVOCs using SIFT-MS and PTR-MS obviating sample collection. *TrAC Trends in Analytical Chemistry*, 30 (7), 945–959. doi: 10.1016/j.trac.2011.05.001

23. Dummer, J. F., Storer, M. K., Hu, W.-P., Swanney, M. P., Milne, G. J., Frampton, C. M. et al. (2010). Accurate, reproducible measurement of acetone concentration in breath using selected ion flow tube-mass spectrometry. *Journal of Breath Research*, 4 (4), 046001. doi: 10.1088/1752-7155/4/4/046001

24. Vaks, V., Domracheva, E., Maslennikova, A. (2012). Primenenie metodov i sredstv nestacionarnej spektroskopii subTGc i TGc diapazonov chastot dlja neinvazivnoj medicinskoj diagnostiki. *Opticheskij Zhurnal*, 79 (2), 9.

25. Vaks, V., Domracheva, E., Sobakinskaya, E., Chernyaeva, M. (2012). Upgrading the sensitivity of spectroscopy gas analysis with application of supersonic molecular beams. *Journal of Applied Physics*, 111 (7), 074903. doi: 10.1063/1.3699053

26. Vaks, V., Balakirev, V., Panin, A. (2010). Razrabotka fizicheskikh principov postroenija i realizacii spektrometra diapazona 500–700 GHz so sverhprovodnikovym integral'nyim priemnikom. *Fizika Tverdogo Tela*, 52 (11), 2100–2103.

27. Kucheruk, V. (1999). Analiz isnujučyh zasobiv vymirjuvanija mehanichnyh harakterystyk elektrychnyh mashyn. *Vymirjuval'na Tehnika Ta Metrologija*, 54, 125–138.

*Рекомендовано до публікації: д-р біол. наук, професор, академік Академії наук вищої школи України Ісаєнко В. М. Дата надходження рукопису 19.11.2015*

**Запорожець Артур Олександрович**, аспірант, молодший науковий співробітник, Відділ теплотерії, діагностики та оптимізації в енергетиці, Інститут технічної теплофізики НАН України, вул. Желябова, 2а, м. Київ, Україна 03057  
E-mail: art.morco@gmail.com

**Свердлова Анастасія Дмитрівна**, кафедра електроніки, Національний авіаційний університет, пр. Космонавта Комарова, 1, м. Київ, Україна, 03680  
E-mail: miss.bookmark@yandex.ua