

Оптический журнал

Оптические приборы и методы измерений в физике, технике и природе
Optical instruments and measuring methods in physics, engineering and nature

DOI: 10.17586/1023-5086-2024-91-01-39-48

УДК 535.343.4+543.421/.422

Терагерцовая нестационарная спектроскопия высокого разрешения: современное состояние и направления развития

Владимир Лейбович Вакс¹✉, Елена Георгиевна Домрачева²,
Мария Борисовна Черняева³, Владимир Алексеевич Анфертьев⁴,
Антон Андреевич Яблоков⁵

^{1, 2, 3, 4, 5}Институт физики микроструктур — филиал Федерального исследовательского центра «Институт прикладной физики» Российской академии наук, Нижний Новгород, Россия

^{1, 2, 3, 4, 5}Нижегородский госуниверситет им. Н.И. Лобачевского, Нижний Новгород, Россия

¹vax@ipmras.ru, edomracheva@yandex.ru <https://orcid.org/0000-0003-2176-2728>

²elena@ipmras.ru <https://orcid.org/0000-0001-5789-4816>

³masha@ipmras.ru <https://orcid.org/0000-0002-9082-0162>

⁴anfertev@ipmras.ru <https://orcid.org/0000-0002-5942-003X>

⁵stsav012@gmail.com <https://orcid.org/0000-0002-9004-7069>

Аннотация

Предмет исследования. Химический состав многокомпонентных газовых смесей биологического происхождения. **Цель работы.** Построение метаболических профилей заболеваний на примере исследования биологических образцов (ткани органов уха-горла-носа, урина) методом терагерцовой спектроскопии высокого разрешения. **Метод.** Спектроскопия на нестационарных эффектах на основе наведения и распада свободно-затухающей поляризации в образце газовой смеси при взаимодействии излучения с молекулами является высокочувствительным методом исследования многокомпонентных газовых смесей. Спектрометр на ее основе работает в режиме фазовой манипуляции или режиме быстрого свипирования частоты зондирующего излучения.

Основные результаты. Получены экспериментальные результаты использования терагерцовой спектроскопии высокого разрешения для решения проблем медицинской диагностики и контроля проводимой терапии. Исследования многокомпонентных газовых смесей, таких как пары и продукты термического разложения различных образцов (биологических жидкостей (моча), патологически измененных тканей живого организма и др.), для разработки диагностических методов проводились с использованием нестационарных терагерцовых спектрометров. Результаты анализа экспериментальных данных позволяют выявить вещества-маркеры некоторых заболеваний живого организма (сахарный диабет, патология тканей органов уха-горла-носа) или вещества, появляющиеся при терапевтическом лечении (нефротоксическое влияние химиотерапии).

Практическая значимость. Терагерцовую нестационарную спектроскопию высокого разрешения можно рассматривать как перспективный аналитический метод спектрального анализа для фундаментальных и прикладных исследований.

Ключевые слова: терагерцовая нестационарная спектроскопия высокого разрешения, фазовая манипуляция воздействующего на газ излучения, быстрое свипирование частоты зондирующего излучения, многокомпонентная газовая смесь, патологически измененные ткани органов уха-горла-носа

Благодарность: создание спектрометра высокого разрешения с быстрым свипированием по частоте, а также исследование патологически измененных тканей ЛОР-органов выполнены

за счет гранта Российского научного фонда № 21-19-00357, исследование образцов биологических жидкостей с целью выявления маркеров заболеваний выполнены в рамках Госзадания FFUF-2021-0024.

Ссылка для цитирования: Вакс В.Л., Домрачева Е.Г., Черняева М.Б., Анфертьев В.А., Яблоков А.А. Терагерцевая нестационарная спектроскопия высокого разрешения: современное состояние и направления развития // Оптический журнал. 2024. Т. 91. № 1 . С. 39–48. <http://doi.org/10.17586/1023-5086-2024-91-01-39-48>

Коды OCIS: 300.6495, 300.1030, 300.6320

Terahertz nonstationary high resolution spectroscopy: State of art and trends of development

Vladimir L. Vaks¹✉, Elena G. Domracheva², Mariya B. Chernyaeva³,
Vladimir A. Anfertev⁴, Anton A. Yablokov⁵

^{1, 2, 3, 4, 5}Institute for Physics of Microstructures of the Russian Academy of Sciences, Nizhny Novgorod, Russia
^{1, 2, 3, 4, 5}Lobachevsky State University of Nizhny Novgorod, Nizhny Novgorod, Russia

¹vax@ipmras.ru, edomracheva@yandex.ru <https://orcid.org/0000-0003-2176-2728>

²elena@ipmras.ru <https://orcid.org/0000-0001-5789-4816>

³masha@ipmras.ru <https://orcid.org/0000-0002-9082-0162>

⁴anfertev@ipmras.ru <https://orcid.org/0000-0002-5942-003X>

⁵stsav012@gmail.com <https://orcid.org/0000-0002-9004-7069>

Abstract

Subject of study. The chemical composition of multicomponent gas mixtures of biological origin.

Aim of study. Compiling the metabolic profiles of diseases at the examples of studying the biological samples (ear-nose-throat organs tissues, urina) with high resolution terahertz spectroscopy. **Method.** A spectroscopy based on nonstationary effects such as inducing and decaying the free dumping polarization in a gas sample at interaction of radiation and gas molecules is a highly sensitive method of investigation the multicomponent gas mixtures. The spectrometer based on their principles operates in the modes with phase switching or fast sweeping of the probing radiation. **Main results.** Some experimental results of using the high resolution terahertz spectroscopy for solving the problems of medical diagnostics and the control of treatment carried out are presented in this paper. The multicomponent gas mixtures such as vapors or thermal decomposition products of various samples (biological liquids (urine) and pathological tissues of living organism) were studied using the THz nonstationary spectrometers for developing the diagnostic methods. The results of experimental data analysis allow to reveal the substances-markers for specified diseases of living organism (diabetes, pathology tissues of ear-nose-throat organs) or substances appearing at therapeutical treatment (nephrotoxic influence of chemotherapy). **Practical significance.** Terahertz nonstationary high resolution spectroscopy can be considered as a prospective analytical method of spectral analysis for fundamental and applied research.

Keywords: terahertz nonstationary high resolution spectroscopy, phase switching the probing radiation, fast sweeping of the frequency of probing radiation, multicomponent gas mixture, pathology tissues of ear-nose-throat organs

Acknowledgment: the elaboration of high resolution spectrometer with fast frequency sweep, as well as study of pathology tissues of ear-nose-throat organs was funded by the Russian Science Foundation, grant № 21-19-00357, study of biological liquids for revealing disease markers was funded by the Government Statement of work for IPM RAS FFUF -2021-0024.

For citation: Vaks V.L., Domracheva E.G., Chernyaeva M.B., Anfertev V.A., Yablokov A.A. Terahertz nonstationary high resolution spectroscopy: State of art and trends of development [in Russian] // Opticheskii Zhurnal. 2024. V. 91. № 1. P. 39–48. <http://doi.org/10.17586/1023-5086-2024-91-01-39-48>

OCIS codes: 300.6495, 300.1030, 300.6320

ВВЕДЕНИЕ

Современные задачи в различных областях науки и техники (биология, медицина, системы безопасности и др.) по определению химического состава газообразных образцов, компоненты которых зачастую входят в смесь в следовых концентрациях, заставляют совершенствовать методы газоанализа. Характеристики спектрометров высокого разрешения терагерцового (ТГц) диапазона удовлетворяют потребностям аналитических приложений [1].

Одной из основных характеристик спектрометров является предел обнаружения. Он определяется предельным коэффициентом поглощения, зарегистрированным данным прибором, его значение приводится в единицах коэффициента поглощения. Его также можно характеризовать предельно обнаружимой концентрацией вещества в газовой смеси, единицами измерения которой являются моль/л, *part per million* (ppm), *part per billion* (ppb) и др. Предел обнаружения приборов с использованием методов молекулярной газовой спектроскопии ТГц частотного диапазона зависит от конкретного вещества, точнее — от наличия у данного вещества достаточно сильных линий поглощения в рабочем диапазоне спектрометра, и составляет, например, у ацетонитрила $1,8 \times 10^{-12}$ моль/л [2].

Одним из перспективных подходов к исследованиям компонентного состава газообразных образцов с малыми концентрациями составляющих является спектроскопия на нестационарных эффектах в ТГц диапазоне частот. Эффект нестационарного поглощения заключается в следующем: двухуровневая молекулярная система приводится в резонанс с зондирующими излучением за время, малое по сравнению с временем релаксации двухуровневой системы [3]. В спектрометрах, реализующих данный подход, быстрый ввод двухуровневой системы в резонанс осуществляется переключением фазы зондирующего излучения или перестройкой его частоты через линии поглощения за время, меньшее по сравнению с временем релаксации.

В ТГц диапазоне лежат линии вращательного спектра поглощения, центральные частоты которых определяются конфигурацией молекулы, и поэтому появление линии поглощения в спектре является однозначной характеристикой присутствия данного вещества

в исследуемой газовой смеси. Предварительные расчеты вращательного спектра конкретного вещества проводятся с использованием значений моментов инерции молекулы, определяющих вращательные константы, а также констант центробежного возмущения и др., что можно сделать, например, с помощью программного обеспечения, находящегося в свободном доступе [4]. Методом ТГц газовой нестационарной спектроскопии могут определяться как неорганические, так и органические соединения, имеющие ненулевой дипольный момент (или подобно, например, молекулярному кислороду — ненулевой магнитный дипольный момент). В настоящее время современные спектроскопические базы данных [5, 6] содержат информацию о большом количестве органических и неорганических соединений и постоянно пополняются.

Целью работы является построение метаболических профилей заболеваний на примере исследования биологических образцов (ткани органов уха-горла-носа (ЛОР¹), урина) методом терагерцовой спектроскопии высокого разрешения.

МЕТОДЫ И ПОДХОДЫ В СОВРЕМЕННОЙ ТЕРАГЕРЦОВОЙ СПЕКТРОСКОПИИ

Одним из первых микроволновых нестационарных спектрометров был импульсный фурье-спектрометр, разработанный и реализованный Эккерсом и Флайгером [7], с рабочим частотным диапазоном 4–8 ГГц и максимальной шириной полосы 50 МГц. Для управления прохождением импульса через измерительную ячейку, уровнем шума и защитой смесителя от мощного излучения использовались четыре ключа на PIN-диодах — диодах, где чередуются области электронной (*n*) проводимости, собственного нелегированного полупроводника (*i*) и дырочной (*p*) проводимости (PIN-ключи). Методы микроволновой нестационарной спектроскопии развивались в конце XX в. и применялись в первую очередь для аналитических целей, шла их адаптация для применения в различных приложениях [8]. Нестационарный подход может реализовываться в режиме фазовой манипуляции воздействующего

¹ Оториноларингология.

на газ излучения и режиме быстрого свипирования по частоте.

Первый из них заключается в следующем: периодическое переключение фазы (со сдвигом π) или частоты излучения, проходящего через ячейку и взаимодействующего в резонансе с газом, приводит к процессам переходного излучения и поглощения, т.е. периодического наведения и распада макроскопической поляризации. Переходные сигналы в спектрометре с фазовой манипуляцией идентичны в каждом акте манипуляции. В случае совпадения частоты излучения с частотой молекулярного резонанса энергия излучающих молекул полностью преобразуется в амплитудную функцию прошедшего через газ излучения. Результирующий переходный сигнал записывается и проводится его накопление в приемной части спектрометра.

Другим подходом, позволяющим реализовать нестационарные эффекты, является подход с быстрым по сравнению с временами релаксации прохождением частоты через резонанс (быстрым свипированием частоты зондирующего излучения) [9]. К спектрометрам, использующим подобный подход, можно отнести спектрометры с применением чирпирующих импульсов [10], в которых осуществляется перестройка частоты по диапазону внутри импульса. Принцип работы такого спектрометра на примере спектрометра диапазона 190–210 ГГц следующий. Излучаемый чирпированный импульс генерируется путем смешивания сигнала генератора волновых форм с сигналом генератора гетеродина на фиксированной частоте, а затем путем умножения частоты результирующий сигнал повышается до диапазона от 190 до 210 ГГц. Он запускается в свободное пространство посредством диагональной рупорной антенны и распространяется через камеру образца. Вторая диагональная рупорная антenna служит для приема сигнала молекулярной свободно затухающей поляризации и передачи на субгармонический смеситель. На другой порт смесителя подается сигнал гетеродина, который формирует сигнал промежуточной частоты, выводимый через третий порт, он записывается быстрым осциллографом и запускается сигналом синхронизации, генерируемым генератором сигналов произвольной формы [11]. Измерены спектры окисисульфида

углерода при давлении 80 мбар с использованием чирпированного импульса (центр на частоте 205,008 ГГц, ширина чирпа 10 ГГц, длительность 350 нс).

Методы и приборы микроволновой спектроскопии высокого разрешения совершенствовались с развитием источников (лампы обратной волны, системы с умножением частоты опорного генератора и использованием умножителей и смесителей на диодах с барьером Шоттки или сверхрешетках и др.) и приемников излучения (детекторы и смесители на диодах с барьером Шоттки или на полупроводниковых сверхрешетках), что открывало новые возможности для освоения терагерцового диапазона [9].

Для повышения чувствительности можно увеличивать путь, на котором осуществляется взаимодействие излучения с исследуемым газом. Одним из перспективных подходов является использование многопроходовой измерительной кюветы. Компактный (45×60 см) макет ТГц/мм-спектрометра с выполненными на основе технологий SiGe BiCMOS передатчика и приемника с полосой пропускания от 220 до 270 ГГц представлен в публикации [12]. В этом спектрометре для увеличения пути взаимодействия излучения с исследуемым газом использована круглая многопроходовая газовая ячейка с системой откачки. По измерениям спектра газовой смеси 10%-го ацетальдегида в воздухе (при отношении сигнал/шум порядка 1800 на более сильной линии ацетальдегида) был получен предел обнаружения ацетальдегида 20 ppm/Гц^{1/2}.

В ТГц диапазоне частот область до 5 ТГц осваивается с помощью квантовых каскадных лазеров (ККЛ), работающих при криогенных температурах, генерирующих излучение на частотах достаточно широкого участка ТГц диапазона — от 1,2 до 5,4 ТГц [13, 14] с максимальной генерируемой мощностью на частоте между 3 и 4 ТГц. Терагерцовые ККЛ работают в непрерывном или в импульсном режимах. Квантовые каскадные лазеры с непрерывным режимом генерации и с системами стабилизации частоты могут служить источниками излучения ТГц спектрометра высокого разрешения [9]. При этом наиболее распространенным режимом работы ТГц ККЛ является импульсный, в котором возможна генерация излучения при более высоких температурах.

Максимальная частота генерации 5,4 ТГц получена ККЛ, работающим именно в импульсном режиме при температуре 56 К [15]. Импульсный режим генерации позволяет создать ТГц нестационарный спектрометр, работающий в режиме быстрого свипирования по частоте.

ПРИМЕНЕНИЕ ТЕРАГЕРЦОВОЙ СПЕКТРОСКОПИИ В МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИХ ПРИЛОЖЕНИЯХ

При исследовании образцов многокомпонентных газовых смесей (в частности биологического происхождения) неизвестного заранее состава необходимо предварительно измерить спектр поглощения пустой вакуумированной ячейки (откаченной до давления порядка 5×10^{-4} мбар) для выявления уровня шумов, а также артефактов, возникающих в результате интерференции зондирующего сигнала при прохождении через измерительную ячейку. Тогда при обработке полученных спектроскопических данных можно сравнивать соответствующие спектральные участки (записанные с образцом и без него), устранить артефакты и учесть вклад шумов.

Предварительная калибровка ТГц газовых нестационарных спектрометров проводится с помощью модельных смесей, содержащих вещества, чьи спектры поглощения известны с высокой точностью. В микроволновом и ТГц диапазонах таким газом является окисульфид углерода, спектр поглощения которого в этих диапазонах достаточно подробно изучен как теоретически, так и экспериментально.

Поскольку в данной работе представлена газовая спектроскопия, то образцы газовых смесей могут напускаться в измерительную ячейку без пробоподготовки или она проводится с использованием преконцентратора. Образцы в жидком состоянии или образцы тканей предварительно обезвоживаются, а затем соответственно выпариваются или нагреваются. Пробоподготовка при исследовании тканей, например ЛОР-органов [16], заключается в следующем: образец (массой 3–5 мг) помещается в пробирку, подсоединяемую к предварительно вакуумированной до давления, меньшего, чем 5×10^{-4} мбар, ячейке, и подвергается вакуумной сушке. Далее пробирка с образцом нагревается до темпе-

ратур 200–250 °C и проводится напуск смеси продуктов термического разложения образца в ячейку до рабочего давления порядка 5×10^{-2} мбар. Герметичность ячейки и вакуумных соединений позволяет поддерживать рабочее давление на заданном уровне во время измерения.

Исследования выдыхаемого воздуха

Методы ТГц спектроскопии высокого разрешения успешно используются в медико-биологических приложениях, например, в исследованиях выдыхаемого воздуха, которые ведутся на протяжении последних полутора десятилетий [9, 17].

Для исследования выдыхаемого воздуха с использованием спектрометра, реализованного на основе коммерческих передатчика и гетеродинного приемника (*Virginia Diodes Inc., Charlottesville, VA, USA*), а также многопроходовой ячейки, был разработан спектрометр диапазона 220–330 ГГц [17]. Прибор был использован для исследования образцов выдыхаемого воздуха трех добровольцев и воздуха, взятого из атмосферы. В образцах было выявлено 31 соединение и обнаружено отличие состава выдыхаемого добровольцами воздуха от состава воздуха, окружающего добровольцев. Кроме того, состав выдыхаемого воздуха курящего добровольца отличался от состава выдыхаемого воздуха некурящих. Описанный в публикации [17] спектрометр был модифицирован: добавлена опция считывания сигнала прямого поглощения вместе с фазочувствительным обнаружением сигнала квазивторой производной для определения базового напряжения спектрометра, что позволило улучшить количественные оценки [2]. С помощью этого прибора и новой многопроходовой ячейки, ранее ничем не загрязненной, и, кроме того, с уменьшением количества пластиковых соединений для предотвращения выделения дополнительных веществ при нагреве, проводились измерения компонентного состава 28 образцов выдыхаемого воздуха, полученных от 19 пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. Были выявлены 12 веществ (вода, цианистый водород, угарный газ, формальдегид, метанол, ацетонитрил, ацетальдегид, этанол, ацетон, уксусная кислота, карбонилсульфид, оксид серы), для 4 соединений из

которых (ацетонитрил, ацетальдегид, этанол, ацетон) было получено подтверждение методом газовой хроматографии, совмещенной с масс-спектрометрией [2].

Предоставленные Национальным медицинским исследовательским центром им. В.А. Алмазова образцы выдыхаемого воздуха и образцы урины, взятые у одних и тех же пациентов, страдающих диабетом второго типа (12 человек), исследовались с целью измерения уровня концентрации ацетона. Измерения проводились при использовании спектрометра с фазовой манипуляцией воздействующего на газ излучения [9] (на линиях поглощения ацетона с центральными частотами 150,537 и 151,647 ГГц [5, 6]). В ходе анализа состава многокомпонентных газовых смесей образцов урины выявлено существенное превышение уровня ацетона в моче над уровнем ацетона в выдыхаемом воздухе (в отдельных случаях на порядок), что демонстрирует: спектроскопические исследования урины являются более перспективным методом анализа состояния организма для ряда заболеваний, чем выдыхаемый воздух [9].

Исследования урины

Нестационарный терагерцовый спектрометр высокого разрешения на основе умножителей на полупроводниковых сверхрешетках применялся для исследования динамики состава мочи у онкологических больных, получающих химиотерапию. Сравнивался молекулярный состав мочи здоровых добровольцев (два человека) и онкологических больных (шесть человек), спектры поглощения образцов которых значительно различались. При анализе образцов урины был выявлен ряд летучих веществ, присутствующих во всех образцах — как здоровых людей, так и онкологических больных. Это вода, включая ее дейтерированый изотополог, аммиак, включая его дейтерированный изотополог, изоциановая кислота, мочевина, муравьиная и уксусная кислоты, формамид и бутиронитрил. Дейтерированные соединения в моче образуются из дейтерированной воды, присутствующей в составе обычновенной воды. Введение нефротоксичного химиотерапевтического препарата у всех пациентов привело к изменению состава продуктов термораспада урины. Характерной особен-

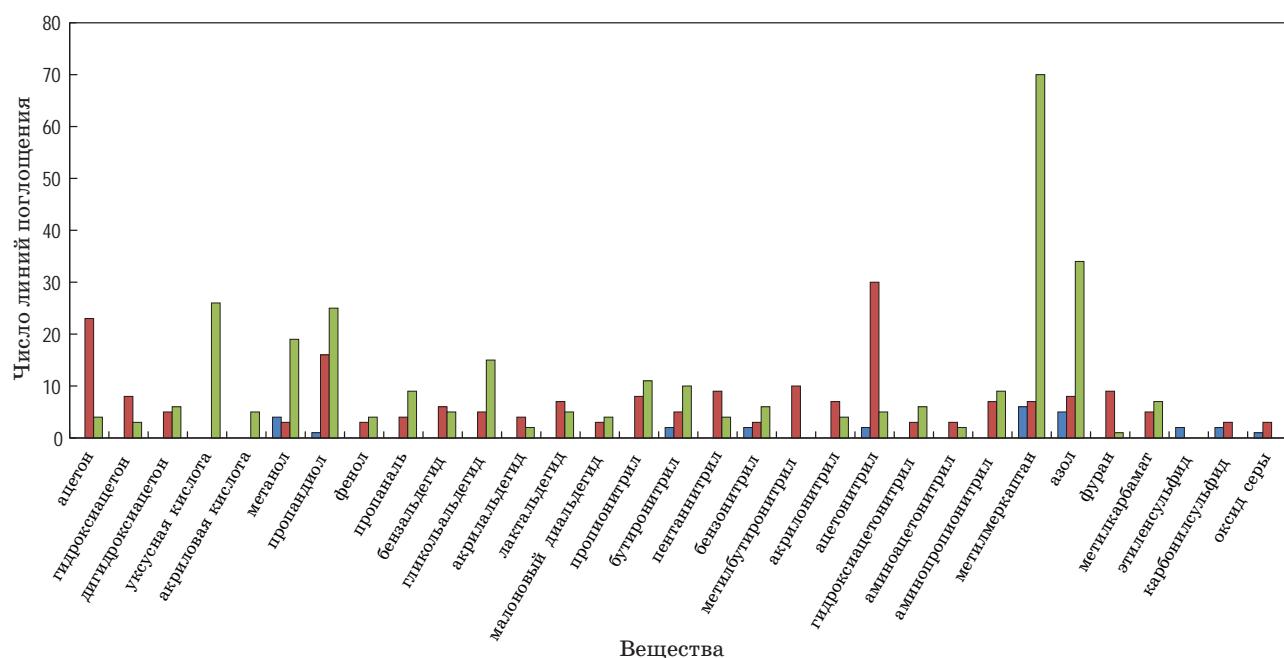


Рис. 1. Содержание продуктов термического разложения тканей клиновидной пазухи (красный цвет), кисты верхнечелюстной пазухи (зеленый цвет) и относительно здоровой слизистой оболочки (синий цвет)

Fig. 1. The content of thermal decomposition products of sphenoid sinus polyp (red), maxillary sinus cyst (green) and relatively healthy mucosa (blue) tissues

ностью, появляющейся у больных с онкологией после проведения химиотерапии, является появление соединений группы нитрилов (бутиронитрил, включая изотопологи с ^{13}C и изобутиронитрил, пентаннитрил, бензонитрил, метилбутиронитрил, ацетонитрил, аминоацетонитрил, включая изотопологи с дейтерием, аминопропионитрил, акрилонитрил, включая изотопологи с ^{13}C , оксомалоновый нитрил), что может являться признаком появления в урине белка, свидетельствующем о начавшихся патологических изменениях в почках или мочевыводящих путях. Причем большинство этих соединений у здоровых не появляется [18].

Исследования тканей ЛОР-органов

С использованием спектрометров с фазовой манипуляцией воздействующего на газ излучения

и быстрым свипированием частоты были исследованы три типа тканей ЛОР-органов, такие как относительно здоровая слизистая оболочка, ткани кист и полипов. Работы по исследованию данных видов тканей методами нестационарной ТГц газовой спектроскопии стали проводиться впервые в мире и уже первые результаты показали в разных тканях отличие в составе метаболитов [16].

Новые результаты исследования тканей здоровой слизистой оболочки, тканей кисты и полипов представлены в настоящей работе. Патологические изменения в тканях вызывают изменение состава тканевых метаболитов. Анализ результатов показал, что во всех образцах присутствуют такие вещества, как метанол, пропандиол, ацетонитрил, бутиронитрил, бензонитрил, метилмеркаптан, азол, этиленсульфид, карбонилсульфид и диоксид серы.

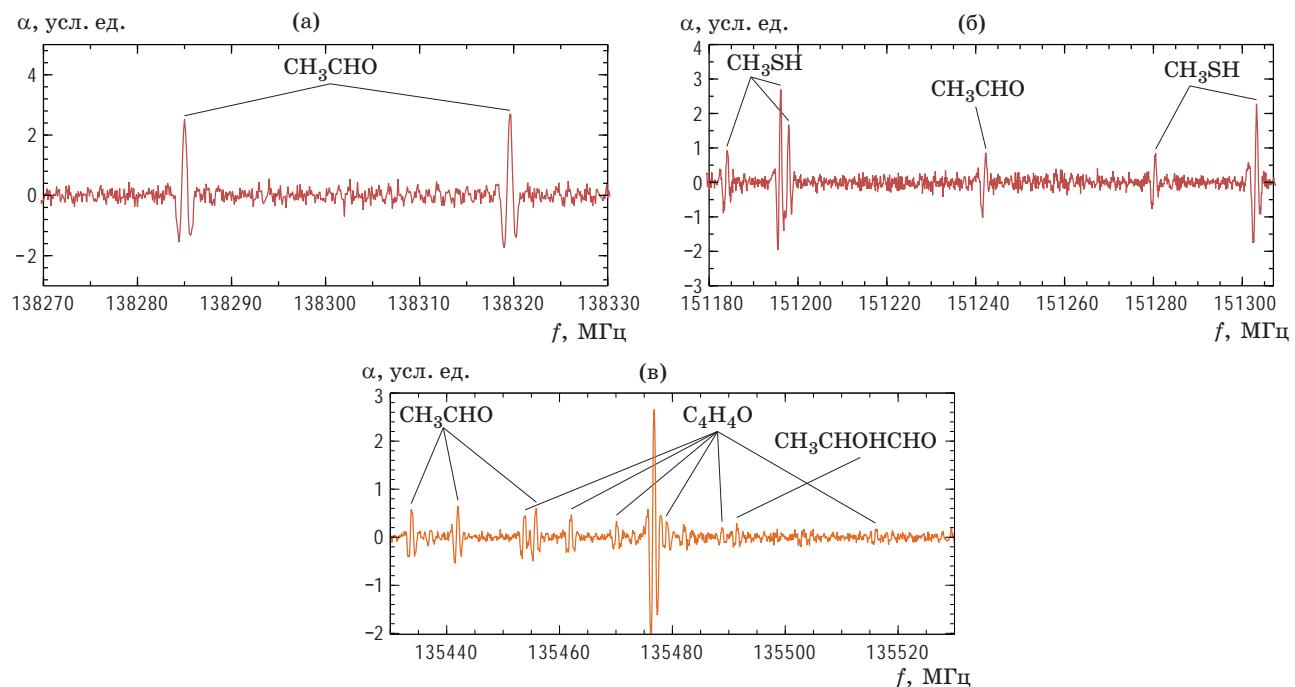


Рис. 2. Участки спектров с линиями поглощения, идентифицированными с использованием баз данных [5, 6], ацетальдегида (CH_3CHO) в продуктах термического разложения относительно здоровой слизистой оболочки (а), метилмеркаптана (CH_3SH) и ацетальдегида (CH_3CHO) в продуктах термического разложения тканей кисты верхнечелюстной пазухи (б), с сериями линий поглощения фурана ($\text{C}_4\text{H}_4\text{O}$) и ацетальдегида (CH_3CHO) и одной линией лактальдегида ($\text{CH}_3\text{CHONCHO}$) в продуктах термического разложения тканей полипов клиновидной пазухи (в). α — сигнал с детектора, f — частота

Fig. 2. The spectral parts with absorption lines (a) of acetaldehyde (CH_3CHO) in the thermal decomposition products (b) of a relatively healthy mucosa, of methylmercaptan (CH_3SH) and acetaldehyde (CH_3CHO) in the thermal decomposition products of maxillary sinus cyst tissues, (b) of furan ($\text{C}_4\text{H}_4\text{O}$), acetaldehyde (CH_3CHO) and one line of lactaldehyde ($\text{CH}_3\text{CHONCHO}$) in the thermal decomposition products of sphenoid sinus polyp tissues. The absorption lines were identified using databases [5, 6]. α is the signal from the detector, f is the frequency

На рис. 1 представлено сравнение содержания продуктов термического разложения различных тканей (ткани полипа клиновидной пазухи, кисты верхнечелюстной пазухи и относительно здоровой слизистой оболочки). Можно отметить высокое содержание уксусной кислоты, метанола, метилмеркаптана и азола в ткани кисты и ацетона, ацетонитрила и фурана в ткани полипа и пропандиола в обеих патологических тканях относительно здоровой слизистой оболочки.

Примеры участков спектров, измеренных с использованием спектрометра с фазовой манипуляцией воздействующего на газ излучения, описанного в работе [16], с линиями поглощения некоторых характерных веществ в образцах относительно здоровой слизистой оболочки, тканей кисты верхнечелюстной пазухи, полипа клиновидной пазухи представлены на рис. 2.

На рис. 2а выделяются линии присутствующего во всех тканях ацетальдегида. На рис. 2б приведен участок, содержащий также линии метилмеркаптана, чье содержание возрастает в ткани кисты. Участок, содержащий серию линий фурана, характерного для ткани полипа, демонстрирует рис. 2в. Видно, что ткани разных образований различаются по составу продуктов термораспада, что дает возможность выявления наборов веществ, однозначно характеризующих конкретную патологию ЛОР-органов, т.е. выявления наборов характерных маркеров.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основе примеров применения микроволновых и терагерцовых нестационарных спек-

трометров показаны преимущества данного подхода при исследовании многокомпонентных газовых смесей и современные тенденции в этой области. По результатам исследования характеристик терагерцовых квантовых каскадных лазеров, работающих в импульсном режиме, рассмотрена возможность их использования для нестационарной спектроскопии.

Результаты применения методов терагерцовой нестационарной спектроскопии в биологических и медицинских приложениях показывают, что данный подход позволяет выявлять вещества, присутствующие в составе исследуемой газовой смеси в следовых концентрациях, что по чувствительности соответствует, а иногда и превосходит возможности газовой хроматографии, совмещенной с масс-спектрометрией. С помощью газового спектрометра, основанного на эффекте свободно затухающей поляризации, при исследованиях выдыхаемого воздуха и урины пациентов, страдающих сахарным диабетом, было выявлено существенное превышение ацетона, являющегося одним из маркеров диабета, в урине относительно его содержания в выдыхаемом воздухе. Результаты анализа экспериментальных данных позволяют выявить вещества-маркеры патологий или заболеваний живого организма (сахарный диабет, патология тканей ЛОР-органов) или вещества, появляющиеся при терапевтическом лечении (нефротокическое влияние химиотерапии) и др.

Терагерцовую нестационарную спектроскопию высокого разрешения можно рассматривать как перспективный метод спектрального анализа для фундаментальных и прикладных исследований.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Агранат М.Б., Ильина И.В., Ситников Д.С. Применение терагерцовой спектроскопии для дистанционного экспресс-анализа газов // Теплофизика высоких температур. 2017. Т. 55. № 6. С. 759–774. <https://doi.org/10.7868/S0040364417060114>
2. Rothbart N., Stanley V., Koczulla R., et al. Millimeter-wave gas spectroscopy for breath analysis of COPD patients in comparison to GC-MS // J. Breath Res. 2022. V. 16. P. 046001. <https://doi.org/10.1088/1752-7163/ac77aa>
3. Laser and coherence spectroscopy / Ed. by Steinfeld J.I. N.Y. and London: Plenum Press, 1978. 529 p.
4. Kisiel Z. Assignment and analysis of complex rotational spectra / Spectroscopy from Space / Ed. by De-

REFERENCES

1. Agranat M.B., Il'ina I.V., Sitnikov D.S. Application of terahertz spectroscopy for remote express analysis of gases // High Temperature. 2017. V. 55. № 6. P. 922–934. <https://doi.org/10.1134/S0018151X17060013>
2. Rothbart N., Stanley V., Koczulla R., et al. Millimeter-wave gas spectroscopy for breath analysis of COPD patients in comparison to GC-MS // J. Breath Res. 2022. V. 16. P. 046001. <https://doi.org/10.1088/1752-7163/ac77aa>
3. Laser and coherence spectroscopy / Ed. by Steinfeld J.I. N.Y. and London: Plenum Press, 1978. 529 p.
4. Kisiel Z. Assignment and analysis of complex rotational spectra / Spectroscopy from Space / Ed. by De-

- maison J. Dordrecht: Kluwer Academic Publ., 2001. P. 91–106. http://info.ifpan.edu.pl/~kisiel/pdfs/prospe_preprint.pdf
5. Pickett H.M., Cohen E.A., Drouin B.J., et al. Submillimeter, millimeter, and microwave spectral line catalog / *JPL Molecular Spectroscopy* / California Institute of Technology [электронный ресурс]. Режим доступа: <http://spec.jpl.nasa.gov/ftp/pub/catalog/catform.html>, свободный. Яз. англ. (дата обращения 20.03.2023)
 6. Endres C.P., Schlemmer S., Schilke P., Stutzki J., Müller H.S.P. The Cologne database for molecular spectroscopy, CDMS / in the Virtual Atomic and Molecular Data Centre, VAMDC // *J. Mol. Spectrosc.* 2016. V. 327. P. 95–104. <https://cdms.astro.uni-koeln.de/cgi-bin/cdmssearch>
 7. Ekkers J., Flygare W.H. Pulsed microwave Fourier transform spectrometer // *Rev. Scientific Instruments.* 1976. V. 47. P. 448. <https://doi.org/10.1063/1.1134647>
 8. Grabow J.U. Fourier transform microwave spectroscopy measurement and instrumentation / *Handbook of high resolution spectroscopy*. John Wiley & Sons, Ltd, 2011. <https://doi.org/10.1002/9780470749593.hrs037>
 9. Вакс В.Л., Анфертьев В.А., Балакирев В.Ю. и др. Спектроскопия высокого разрешения терагерцевого частотного диапазона для аналитических приложений // УФН. 2020. Т. 190. С. 765–776. <https://doi.org/10.3367/UFNr.2019.07.038613>
 10. Steber A.L., Harris B.J., Neill J.L., et al. An arbitrary waveform generator based chirped pulse Fourier transform spectrometer operating from 260 to 295 GHz // *J. Molecular Spectrosc.* 2012. V. 280. P. 3–10. <https://doi.org/10.1016/j.jms.2012.07.015>
 11. Hindle F., Bray C., Hickson K., et al. Chirped pulse spectrometer operating at 200 GHz // *J. Infrared Milli Terahz Waves.* 2018. V. 39. P. 105–119 <https://doi.org/10.1007/s10762-017-0445-3>
 12. Rothbart N., Schmalz K., Hübers H.-W. A portable terahertz/millimeter-wave spectrometer based on SiGe BiCMOS technology for gas sensing applications // 2020 45th Internat. Conf. Infrared, Millimeter, and Terahertz Waves (IRMMW-THz). Buffalo, N.Y., USA. November 08–13, 2020. P. 1–2. <https://doi.org/10.1109/IRMMW-THz46771.2020.9370917>
 13. Röben B., Lü X., Biermann K., et al. Terahertz quantum-cascade lasers for high-resolution spectroscopy of sharp absorption lines // *J. Appl. Phys.* 2019. V. 125. P. 151613. <https://doi.org/10.1063/1.5079701>
 14. Williams B. Terahertz quantum-cascade lasers // *Nature Photon.* 2007. V. 1. P. 517–525. <https://doi.org/10.1038/nphoton.2007.166>
 15. Wienold M., Röben B., Lü X., et al. Frequency dependence of the maximum operating temperature for quantum-cascade lasers up to 5.4 THz // *Appl. Phys. Lett.* 2015. V. 107. P. 202101. <https://doi.org/10.1063/1.4935942>
 16. Rothbart N., Holz O., Koczulla R., et al. Analysis of human breath by millimeter-wave/terahertz spectroscopy // *Sensors.* 2019. V. 19. № 12. P. 2719. <https://doi.org/10.3390/s19122719>
 17. Vaks V., Anfertev V., Chernyaeva M., et al. Sensing nitriles with THz spectroscopy of urine vapours from cancers patients subject to chemotherapy // *Sci. Rep.* 2022. V. 12. P. 18117. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-22783-z>
 18. Vaks V., Anfertev V., Ayzenshtadt A., et al. Novel approaches in the diagnostics of ear-nose-throat diseases using high-resolution THz spectroscopy // *Appl. Sci.* 2023. V. 13. P. 1573. <https://doi.org/10.3390/app13031573>
 5. Pickett H.M., Cohen E.A., Drouin B.J., et al. Submillimeter, millimeter, and microwave spectral line catalog / *JPL Molecular Spectroscopy* / California Institute of Technology [electronic resource]. Access mode: <http://spec.jpl.nasa.gov/ftp/pub/catalog/catform.html>, free. Language English (access date 03/20/2023)
 6. Endres C.P., Schlemmer S., Schilke P., Stutzki J., Müller H.S.P. The Cologne database for molecular spectroscopy, CDMS / in the Virtual Atomic and Molecular Data Centre, VAMDC // *J. Mol. Spectrosc.* 2016. V. 327. P. 95–104. <https://cdms.astro.uni-koeln.de/cgi-bin/cdmssearch>
 7. Ekkers J., Flygare W.H. Pulsed microwave Fourier transform spectrometer // *Rev. Scientific Instruments.* 1976. V. 47. P. 448. <https://doi.org/10.1063/1.1134647>
 8. Grabow J.U. Fourier transform microwave spectroscopy measurement and instrumentation / *Handbook of high resolution spectroscopy*. John Wiley & Sons, Ltd, 2011. <https://doi.org/10.1002/9780470749593.hrs037>
 9. Vaks V., Anfertev V., Balakirev V., et al. High resolution terahertz spectroscopy for analytical applications // *Phys. Usp.* 2020. V. 63. P. 708–720. <https://doi.org/10.3367/UFNr.2019.07.038613>
 10. Steber A.L., Harris B.J., Neill J.L., et al. An arbitrary waveform generator based chirped pulse Fourier transform spectrometer operating from 260 to 295 GHz // *J. Molecular Spectrosc.* 2012. V. 280. P. 3–10. <https://doi.org/10.1016/j.jms.2012.07.015>
 11. Hindle F., Bray C., Hickson K., et al. Chirped pulse spectrometer operating at 200 GHz // *J. Infrared Milli Terahz Waves.* 2018. V. 39. P. 105–119 <https://doi.org/10.1007/s10762-017-0445-3>
 12. Rothbart N., Schmalz K., Hübers H.-W. A portable terahertz/millimeter-wave spectrometer based on SiGe BiCMOS technology for gas sensing applications // 2020 45th Internat. Conf. Infrared, Millimeter, and Terahertz Waves (IRMMW-THz). Buffalo, N.Y., USA. November 08–13, 2020. P. 1–2. <https://doi.org/10.1109/IRMMW-THz46771.2020.9370917>
 13. Röben B., Lü X., Biermann K., et al. Terahertz quantum-cascade lasers for high-resolution spectroscopy of sharp absorption lines // *J. Appl. Phys.* 2019. V. 125. P. 151613. <https://doi.org/10.1063/1.5079701>
 14. Williams B. Terahertz quantum-cascade lasers // *Nature Photon.* 2007. V. 1. P. 517–525. <https://doi.org/10.1038/nphoton.2007.166>
 15. Wienold M., Röben B., Lü X., et al. Frequency dependence of the maximum operating temperature for quantum-cascade lasers up to 5.4 THz // *Appl. Phys. Lett.* 2015. V. 107. P. 202101. <https://doi.org/10.1063/1.4935942>
 16. Rothbart N., Holz O., Koczulla R., et al. Analysis of human breath by millimeter-wave/terahertz spectroscopy // *Sensors.* 2019. V. 19. № 12. P. 2719. <https://doi.org/10.3390/s19122719>
 17. Vaks V., Anfertev V., Chernyaeva M., et al. Sensing nitriles with THz spectroscopy of urine vapours from cancers patients subject to chemotherapy // *Sci. Rep.* 2022. V. 12. P. 18117. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-22783-z>
 18. Vaks V., Anfertev V., Ayzenshtadt A., et al. Novel approaches in the diagnostics of ear-nose-throat diseases using high-resolution THz spectroscopy // *Appl. Sci.* 2023. V. 13. P. 1573. <https://doi.org/10.3390/app13031573>

АВТОРЫ

Владимир Лейбович Вакс — кандидат физико-математических наук, ведущий научный сотрудник, заведующий отделом, Институт физики микроструктур Российской академии наук, Нижний Новгород, 603950, Россия; старший научный сотрудник, Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского, Нижний Новгород, 603022, Россия; Scopus ID: 7005400467; <https://orcid.org/0000-0003-2176-2728>; vax@ipmras.ru; edomracheva@yandex.ru

Елена Георгиевна Домрачева — кандидат химических наук, научный сотрудник, Институт физики микроструктур Российской академии наук, Нижний Новгород, 603950, Россия; научный сотрудник, Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского, Нижний Новгород, 603022, Россия; Scopus ID: 7003996334; <https://orcid.org/0000-0001-5789-4816>; elena@ipmras.ru

Мария Борисовна Черняева — кандидат физико-математических наук, научный сотрудник, Институт физики микроструктур Российской академии наук, Нижний Новгород, 603950, Россия; доцент, Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского, Нижний Новгород, 603022, Россия; Scopus ID: 8308388800; <https://orcid.org/0000-0002-9082-0162>; masha@ipmras.ru

Владимир Алексеевич Анфертьев — младший научный сотрудник, Институт физики микроструктур Российской академии наук, Нижний Новгород, 603950, Россия; младший научный сотрудник, Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского, Нижний Новгород, 603022, Россия; Scopus ID: 56784351500; <https://orcid.org/0000-0002-5942-003X>; anfertev@ipmras.ru

Антон Андреевич Яблоков — младший научный сотрудник, Институт физики микроструктур Российской академии наук, Нижний Новгород, 603950, Россия; младший научный сотрудник, Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского, Нижний Новгород, 603022, Россия; Scopus ID: 56784038700; <https://orcid.org/0000-0002-9004-7069>; stsav012@gmail.com

Статья поступила в редакцию 12.04.2023
Одобрена после рецензирования 15.08.2023
Принята к печати 24.11.2023

AUTHORS

Vladimir L. Vaks — PhD (Physics and Mathematics), Leading Researcher, Head of Department, Institute for Physics of Microstructures of the Russian Academy of Sciences, N. Novgorod, 603950, Russia; Senior Researcher, Lobachevsky State University of Nizhny Novgorod, Nizhny Novgorod, 603022, Russia; Scopus ID: 7005400467; <https://orcid.org/0000-0003-2176-2728>; vax@ipmras.ru; edomracheva@yandex.ru

Elena G. Domracheva — PhD (Chemistry), Researcher, Institute for Physics of Microstructures of the Russian Academy of Sciences, N. Novgorod, 603950, Russia; Senior Researcher, Lobachevsky State University of Nizhny Novgorod, Nizhny Novgorod, 603022, Russia; Scopus ID: 7003996334; <https://orcid.org/0000-0001-5789-4816>; elena@ipmras.ru

Mariya B. Chernyaeva — PhD (Physics and Mathematics), Researcher, Institute for Physics of Microstructures of the Russian Academy of Sciences, N. Novgorod, 603950, Russia; Associate Professor, Lobachevsky State University of Nizhny Novgorod, Nizhny Novgorod, 603022, Russia; Scopus ID: 8308388800; <https://orcid.org/0000-0002-9082-0162>; masha@ipmras.ru

Vladimir A. Anfertev — Junior Researcher, Institute for Physics of Microstructures of the Russian Academy of Sciences, N. Novgorod, 603950, Russia; Junior Researcher, Lobachevsky State University of Nizhny Novgorod, Nizhny Novgorod, 603022, Russia; Scopus ID: 56784351500; <https://orcid.org/0000-0002-5942-003X>; anfertev@ipmras.ru

Anton A. Yablokov — Junior Researcher, Institute for Physics of Microstructures of the Russian Academy of Sciences, N. Novgorod, 603950, Russia; Junior Researcher, Lobachevsky State University of Nizhny Novgorod, Nizhny Novgorod, 603022, Russia; Scopus ID: 56784038700; <https://orcid.org/0000-0002-9004-7069>; stsav012@gmail.com

The article was submitted to the editorial office 12.04.2023
Approved after review 15.08.2023
Accepted for publication 24.11.2023