

DOI: <https://doi.org/10.30898/1684-1719.2022.12.3>

УДК: 535.343.4; 616-008.84

ИМПУЛЬСНАЯ ФУРЬЕ-СПЕКТРОСКОПИЯ ДЛЯ АНАЛИТИЧЕСКИХ ПРИЛОЖЕНИЙ

В.Л. Вакс^{1,2}

¹ИФМ РАН, филиал ФИЦ ИПФ РАН, 603950, Нижний Новгород, ГСП-105

²Нижегородский госуниверситет им. Н. И. Лобачевского, 603022, г. Нижний Новгород, пр. Гагарина, 23

Статья поступила в редакцию 8 декабря 2022 г.

Аннотация. В работе представлен обзор методов импульсной Фурье-спектроскопии, начиная с первых работ (Эккерса-Флайгера и др.), и различные направления развития этого подхода, в том числе методы газовой спектроскопии на нестационарных эффектах. В частности, рассмотрены такие источники излучения, как квантово-каскадные лазеры (ККЛ) терагерцевого (ТГц) частотного диапазона, позволяющие реализовать метод импульсной Фурье-спектроскопии. Представленный метод импульсной Фурье-спектроскопии перспективен для разработки неинвазивных методов медицинской диагностики на основе метаболического анализа выдыхаемого воздуха, состава биологических жидкостей, в том числе паров и продуктов термического разложения биологических жидкостей и тканей. В работе приведены некоторые примеры применения нестационарных спектроскопических методов для анализа состава многокомпонентных газовых смесей биологического происхождения.

Ключевые слова: импульсная Фурье-спектроскопия, фазовая манипуляция воздействующего на газ излучения, быстрое свипирование по частоте, метаболиты.

Финансирование: Работы по исследованию тканей ЛОР-органов проводились при поддержке Российского научного фонда грант № 21-19-

00357, <https://rscf.ru/project/21-19-00357/>. Работы по исследованию урины проводились в рамках госзадания (0030-2021-0024).

Автор для переписки: Вах Владимир Лейбович, вах@ipmras.ru

Введение

В настоящее время для определения компонентного состава газообразных образцов в различных областях науки и техники используется спектроскопический подход. Подход, основанный на импульсной Фурье-спектроскопии, удовлетворяет высоким требованиям к характеристикам спектрометров, предъявляемым задачами аналитических приложений. Одним из первых микроволновых импульсных Фурье-спектрометров был спектрометр, разработанный и реализованный Эккерсом и Флайгером [1]. Его рабочий диапазон частот составлял 4–8 ГГц с 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, собственный, нелегированный, полупроводник (i) и дырочной (p) проводимости (PIN-ключи). Подход импульсной Фурье-спектроскопии развивался в течение следующих десятилетий. Сообщалось об улучшениях, дальнейших разработках и многочисленных применениях микроволновой Фурье-спектроскопии для исследования вращательных спектров статических газов [2].

В настоящее время разработано и реализовано множество модификаций таких спектрометров, в том числе импульсные Фурье-спектрометры с чирпирующими импульсами [3], в которых осуществляется перестройка частоты по диапазону внутри импульса. В настоящее время в биологических исследованиях в ТГц частотном диапазоне обычно используются три основных типа спектроскопии: спектроскопия с преобразованием Фурье, спектрометр на фотосмесителе и ТГц спектроскопия во временной области (ТГц-TDS), которые разрабатываются и совершенствуются.

В ТГц диапазоне частот область 1–5 ТГц осваивается с помощью ККЛ. Показано, что ККЛ работают в достаточно широком диапазоне ТГц спектра: от 1,2 до 5,4 ТГц [4,5] с наилучшей демонстрацией своих характеристик между 3 и 4 ТГц. Однако, ККЛ в ТГц диапазоне частот работает только при криогенных температурах. При этих температурах выходные мощности имеют значения порядка десятков мВт. Работы над созданием ТГц ККЛ, работающих при более высоких температурах, непрерывно ведутся, и в настоящее время рабочая температура некоторых ТГц ККЛ достигает 250 К и может быть обеспечена элементами Пельтье [6]. ТГц ККЛ работают как в непрерывном, так и в импульсном режимах. Наиболее распространенным режимом для ТГц ККЛ является импульсный, в котором возможна генерация излучения при более высоких температурах. Работа при 164 К в импульсном режиме и при 117 К в непрерывном режиме была продемонстрирована для ККЛ, работающем вблизи частоты 3,0 ТГц, с резонансно-фононным дизайном активной области и с использованием волновода металл-металл [7]. Максимальная частота генерации 5,4 ТГц получена для ККЛ, работающего именно в импульсном режиме при температуре 56 К [8]. Импульсный режим генерации позволяет реализовать импульсный Фурье-спектрометр.

Подход, основанный на импульсной Фурье-спектроскопии, используется для различных приложений, включая биологию, медицину, системы безопасности и т. д. Например, структура некоторых природных аминокислот, оснований нуклеиновых кислот, дипептидов, нейротрансмиттеров и сахаров, некоторых фармацевтических препаратов, таких как аспирин, никотиновая кислота и т. д., была исследована с использованием микроволнового импульсного Фурье-спектрометра с источником лазерной абляции в качестве инструмента испарения [9]. Системы терагерцевого преобразования Фурье полезны при изучении полупроводников и связанных с ними фононных спектров, а также при изучении произведений искусства для исследования пигментных и связующих компонентов чернил [10].

Целью работы является освещение современных тенденций в области развития микроволновых и ТГц импульсных Фурье-спектрометров, а также представление некоторых примеров использования импульсной Фурье-спектроскопии при исследовании образцов биологического происхождения для целей медицинской диагностики.

1. Методы и подходы

А) Эффект свободно затухающей поляризации

Методика импульсной Фурье-спектроскопии микроволнового и ТГц диапазонов использует цуг импульсов с несущей частотой $f_p = \omega_p / 2\pi$, где ω_p – циклическая несущая частота цуга, длительностью импульса t_p и периодом следования t_0 . Импульсы излучения имеют длительность и мощность, достаточные для наведения поляризации в образце газа, который начинает излучать после прохождения импульсов. При этом длительность импульса мала по сравнению с временами релаксации $t_p \ll T_2 \cong T_1$, где T_1 и T_2 – времена продольной и поперечной релаксации (релаксации разности населенностей в двухуровневой системе и макроскопической поляризации), соответственно, и период следования велик по отношению ко времени релаксации поляризации $t_p \gg T_2$ [11].

Вариантом импульсной Фурье-спектроскопии можно считать спектроскопию на нестационарных эффектах [12], таких как наведение и распад макроскопической поляризации в исследуемом образце при взаимодействии излучения с молекулами газа. Если в газовой пробе создать поляризацию в резонансных условиях, то после вывода генератора из резонанса волна поляризации будет излучать ту же моду электромагнитного поля, которая ее возбудила. Это реализуется за счет периодического переключения фазы или частоты зондирующего излучения, резонансно взаимодействующего со средой, что приводит к процессам нестационарного излучения и поглощения. Например,

схема переключения частоты, реализованная в спектрометре с частотной манипуляцией [13] воздействующего на газ излучения представлена на рис. 1.

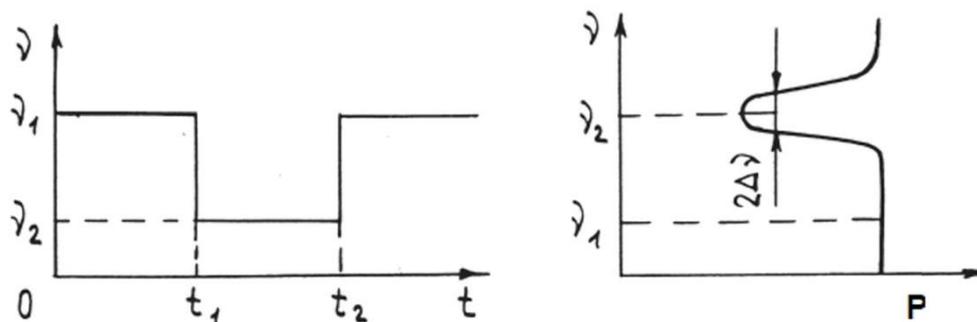


Рис. 1 Схема переключения частоты, реализованная в спектрометре с частотной манипуляцией воздействующего на газ излучения

Сигнал свободно затухающей поляризации регистрируется во временной области. После накопления и обработки сигнала в приемном блоке в результате выводится на экран и записывается в файл данных спектр в частотной области.

Варианты спектрометров на нестационарных эффектах: с фазовой манипуляцией воздействующего на газ излучения и спектрометр с быстрым свипированием по частоте.

Режим фазовой манипуляции воздействующего на газ излучения реализуется с помощью манипуляции фазой: периодическим переключением фазы (со сдвигом π) излучения, проходящего через ячейку и взаимодействующего в резонансе с газом, что 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 производится его накопление в приемной части спектрометра. Для обеспечения требований спектроскопии высокого разрешения, точность установки мгновенных значений частоты источника излучения для режима фазовой манипуляции должна быть не хуже 10^{-8} относительно резонансной частоты

излучения. Подобная точность достигается за счет использования фазовой автоподстройки частоты (ФАПЧ) источника излучения по высокостабильному опорному синтезатору частоты, что позволяет реализовать спектральное разрешение на уровне 10 кГц, необходимое для однозначной регистрации и идентификации линий поглощения многих газов с высоким разрешением. Такие спектрометры могут быть реализованы с использованием источников излучения на лампах обратной волны (ЛОВ), так и на элементах полупроводниковой электроники (например, источники с умножением частоты опорного генератора на диоде Ганна с использованием умножителей на диодах с барьером Шоттки или на свёрхрешётках) [12].

Режим быстрого свипирования осуществляется при реализации быстрого, по сравнению со временем релаксации, прохождения частоты через линию поглощения. В ИФМ РАН разработаны и реализованы спектрометры с быстрым свипированием по частоте сантиметрового и ТГц диапазонов. Режим быстрого свипирования по частоте позволяет проходить весь рабочий диапазон спектрометра в 60 ГГц ТГц диапазона на ЛОВ (118–178 ГГц) за время около 30 секунд. Это позволяет зарегистрировать все линии поглощения веществ, которые находятся в исследуемой ячейке, лежащие в данном диапазоне и имеющие при содержании веществ в смеси интенсивность достаточную, чтобы зарегистрировать их над уровнем шумов [12,14].

Б) ТГц квантовые каскадные лазеры как потенциальные источники импульсной Фурье-спектроскопии

Результаты исследования возможности применения ККЛ ТГц частотного диапазона для реализации режима быстрого свипирования, представленный в [14], для образцов ККЛ с частотой генерации 3,77 ТГц, созданных в Университете Монпелье (Франция), представляющих GaAs/AlGaAs гетероструктуру с резонансно-фононным дизайном на основе 3х квантовых ям, с дизайном лазерной структуры, аналогичном [15], показывают перспективность

их использования в качестве источников излучения для импульсной Фурье-спектропии.

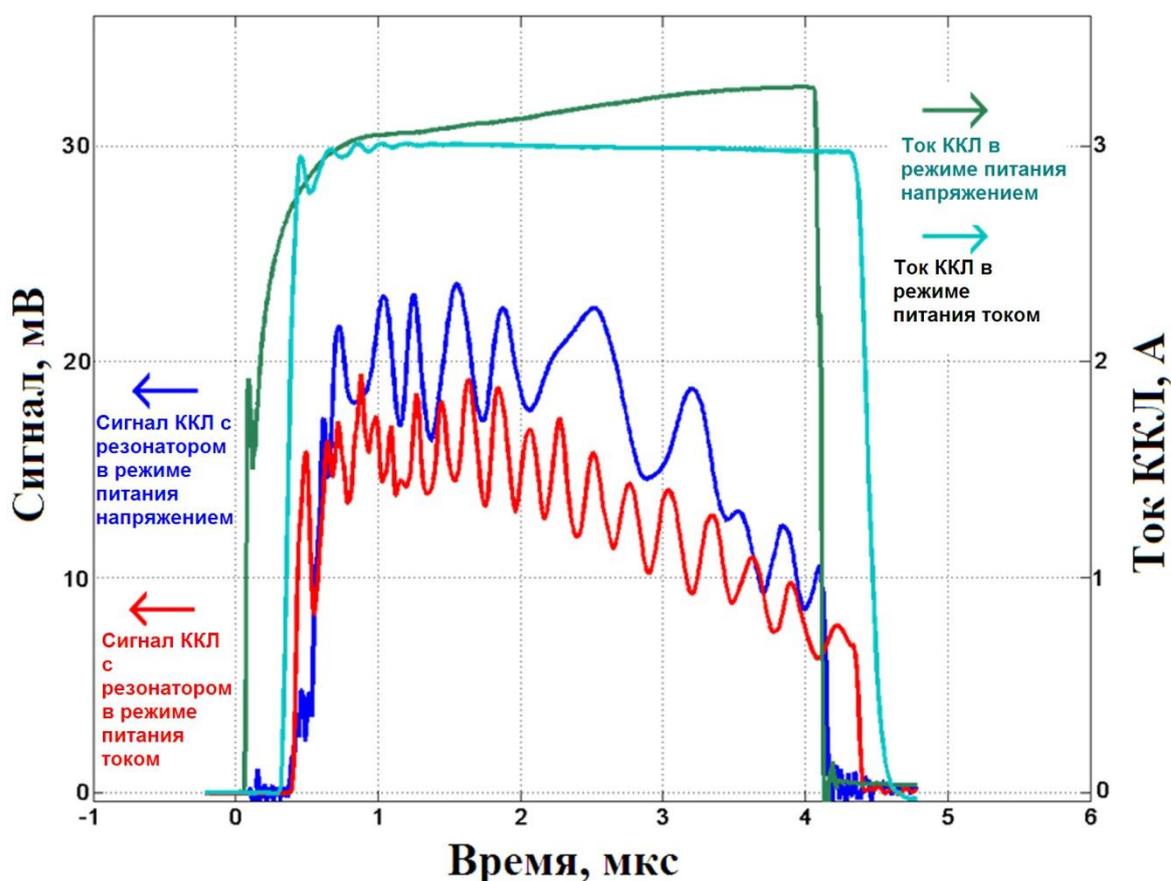


Рис. 2. Временные зависимости отклика детектора от сигнала ККЛ при различных режимах питания [14]

Перестройка по частоте, направление и скорость перестройки, а также частота генерации ККЛ оценивались по изменению расстояния между зеркалами (подвижным и неподвижным) оптического резонатора типа Фабри-Перо, размещенного между окном криостата замкнутого цикла, в котором находится ККЛ, и детектором. Для исследуемого образца ККЛ возможны два режима питания (с помощью импульсного источника, работающего в режиме задания напряжения и в режиме задания тока). В режиме питания напряжением для осуществления импульсного режима необходимо было подобрать оптимальные значения длительности импульса и напряжения питания для стабильной работы ККЛ. В ходе исследований образца было выявлено, что достаточно небольшие напряжения (порог начала генерации 24 В) и импульсы питания длиной от 3,5.

мкс обеспечивали стабильный режим работы для исследуемого образца ККЛ, без межмодовых переключений. Результаты исследования отклика детектора от сигнала ККЛ при различных режимах питания приведены на рис. 2. В зависимости от юстировки лазера и резонатора можно наблюдать резонансы, соответствующие как основным модам резонатора (с наименьшим поперечным волновым числом), так и высшие поперечные моды (синяя и красная кривые). Непериодичность сигнала ККЛ (синяя кривая на рис. 2), возможно, обусловлена межмодовым переключением. При этом возрастает ток, что видно на зеленой кривой рис. 2. Меняя режим питания, можно управлять скоростью и шириной диапазона перестройки ККЛ [14].

2. Применение подхода на основе импульсной Фурье-спектрометрии для исследования образцов биологического происхождения

При регистрации излучения, прошедшего через газообразный образец, в спектре регистрируются линии поглощения, являющиеся однозначными характеристиками конкретных веществ. По наличию этих линий поглощения можно сделать вывод о наличии этих веществ в исследуемой многокомпонентной газовой смеси. При сравнении составов биологических образцов, взятых у условно здорового добровольца и пациента с патологией, можно сделать заключение о присутствии в смеси характерных веществ, являющихся потенциальными маркерами патологий, заболеваний и маркеров, характеризующих последствия различных воздействий на живой организм. Идентификацию веществ по их линиям поглощения можно проводить с использованием спектроскопической базы данных открытого доступа [16,17].

Подход на основе методов нестационарной спектроскопии позволяет обеспечить высокое спектральное разрешение (в пределах ограниченного только эффектом Доплера, при этом доплеровская полуширина составляет от десятков кГц для сантиметрового диапазона, сотен кГц для диапазона порядка 118–178 ГГц и около единиц МГц для диапазона 1–4 ТГц), что актуально для исследования многокомпонентных газовых смесей, в том числе биологического

происхождения, где присутствует большое число линий поглощения различных соединений, практически редко перекрывающихся при рабочих давлениях ($5 \cdot 10^2 - 1 \cdot 10^1$ мбар).

В ИФМ РАН проводились исследования образцов биологического происхождения для создания базы, отслеживающей метаболический состав органа или живого объекта (человека, подопытного животного) в целом и изменение метаболического состава при заболевании или каком-либо воздействии (медикаментозном, воздействии излучением и т.д.) на организм. Пары образцов, находящихся не в газообразном состоянии, анализировали по следующей методике. Биологическую жидкость (урину, кровь), пеллеты из плазмы крови или биологической ткани или образцы тканей помещали в пробирку, которую вакуумировали и постепенно нагревали (до 240°C), после чего полученную смесь продуктов термического разложения пробы напускали (до рабочего давления) в предварительно вакуумированную до давления $5 \cdot 10^{-4}$ мбар измерительную ячейку. Файл данных обычно включает в себя записи выбранного или всего рабочего диапазона спектрометра. Таким образом, можно идентифицировать вещества по линиям поглощения, появляющимся в общем спектре образца, и проследить динамику концентраций в смеси путем сравнения нескольких файлов данных. Причем нужно учитывать тот факт, что, если концентрация вещества в исследуемой смеси в одном образце выше, чем в другом, при равных условиях измерения обоих образцов (комнатная температура, одинаковое значение рабочего давления в кювете) более слабые линии поглощения для первого образца будет записано в спектре для этого вещества. Соответственно, количество линий поглощения в регистрируемом спектре будет увеличиваться. Поэтому для качественного описания можно выбрать подход с подсчетом количества линий поглощения для конкретного вещества для данного образца, зарегистрированных при измерениях спектра и сравнение этого количества между собой.

А) Исследование состава продуктов термического разложения образцов ЛОР органов

Проблема исследования этиологии и патогенеза заболеваний носа и околоносовых синусов, а также новообразований (включая злокачественные), тканей носоглотки, на фоне увеличения их количества, появления тяжелых и резистентных к лечению форм, остается актуальной медицинской и социально-экономической задачей. При этом данные о метаболитах, характерных для определенной патологии, и их различиях, присущих разным стадиям и фенотипам заболевания ЛОР органов, в литературе по оториноларингологии отсутствуют. С использованием методов нестационарной спектроскопии в ИФМ РАН совместно с ГБУЗ НОДГКБ №1 и ГБУЗ ОГКБ им. Н.А. Семашко (Нижний Новгород, Россия) успешно проводятся исследования патологических тканей ЛОР органов, например, тканей кист и полипов околоносовых пазух в сравнении с тканью здоровой слизистой оболочки [18,19]. Результаты исследований показывают различия в составах вторичных метаболитов, составляющих продукты термического разложения тканей, для тканей разных патологий, а также отличие относительно веществ, появляющихся в продуктах термического разложения здоровой слизистой оболочки.

Пример записи участка спектра, полученного при исследовании ткани папилломы гортани с использованием спектрометра с фазовой манипуляцией воздействующего на газ излучения приведен на рис. 3.

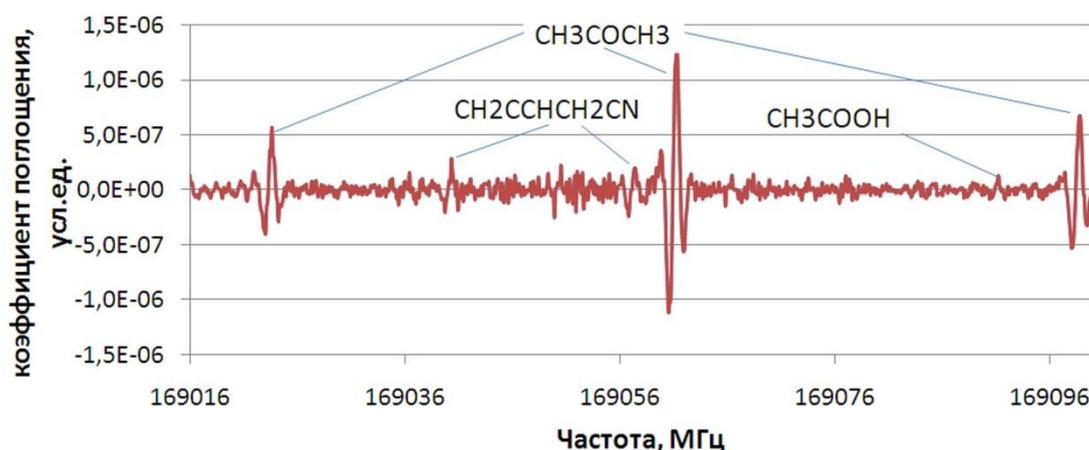


Рис. 3. Запись участка спектра, содержащего линии ацетона (CH_3COCH_3) на частотах 169023,6 МГц (частота из базы данных $f_{\text{cat}1,2} = 169023,5396$ МГц с квантовыми числами переходов 15, 2, 13, $1 \leftarrow 14$, 3, 12, 1 и 15, 3, 13, $1 \leftarrow 14$, 2, 12, 1 и $f_{\text{cat}3} = 169023,6095$ МГц с квантовыми числами переходов 15, 2, 13, $1 \leftarrow 14$, 3, 12, 2 $f_{\text{cat}4} = 169023,6097$ МГц с квантовыми числами переходов 15, 3, 13, $1 \leftarrow 14$, 2, 12, 2), 169061,3 МГц (частота из базы данных $f_{\text{cat}1} = 169061,2038$ МГц с квантовыми числами переходов 15, 2, 13, $0 \leftarrow 14$, 3, 12, 1 и $f_{\text{cat}2} = 169061,2039$ МГц с квантовыми числами переходов 15, 3, 13, $0 \leftarrow 14$, 2, 12, 1) и 169098,8 МГц (частота из базы данных $f_{\text{cat}1} = 169098,7539$ МГц с квантовыми числами переходов 15, 2, 13, $0 \leftarrow 14$, 3, 12, 0 и частота из базы данных $f_{\text{cat}2} = 169098,7541$ МГц с квантовыми числами переходов 15, 3, 13, $0 \leftarrow 14$, 2, 12, 0), линии 3,4 – пентадиеннитрила ($\text{CH}_2\text{CCHCH}_2\text{CN}$) на частотах 169040,3 МГц (частоты из базы данных $f_{\text{cat}1,2,3,4} = 169040,3241$ с квантовыми числами переходов 39, 5, $34 \leftarrow 38$, 6, 33; 39, 6, $34 \leftarrow 38$, 6, 33; 39, 5, $34 \leftarrow 38$, 5, 33 и 39, 6, $34 \leftarrow 38$, 5, 33) и 169057,3 МГц (частота из базы данных $f_{\text{cat}1,2} = 169057,4035$ МГц с квантовыми числами переходов 54, 21, $33 \leftarrow 53$, 21, 32 и 54, 21, $34 \leftarrow 53$, 21, 33) и уксусной кислоты (CH_3COOH) на частоте 169091,2 МГц (частота из базы данных $f_{\text{cat}} = 169091,2953$ с квантовыми числами переходов 35, 19, 16, 2, $0 \leftarrow 35$, 18, 17, 2, 0) [16,17]

На этом участке представлены линии поглощения ацетона (CH_3COCH_3). Кроме того, здесь лежат линии 3, 4 – пентадиеннитрила ($\text{CH}_2\text{CCHCH}_2\text{CN}$) и уксусной кислоты (CH_3COOH). Появление ацетона и пентадиеннитрила характерно для ткани папилломы и менее характерно для других тканей носоглотки.

Б) Исследование состава продуктов термического разложения крови (капиллярной, в виде пеллет)

Были проведены анализы паров капиллярной крови 4х условно здоровых добровольцев. Измерения спектра образца проводятся сразу же после его забора. Вещества, обнаруженные при разложении образцов капиллярной крови 3х условно здоровых добровольцев приведены в таблице 1 [20].

Таблица 1. Вещества, обнаруженные при разложении образцов капиллярной крови

Вещества	Число линий поглощения , зарегистрированных в спектре поглощения			
	Образец 1 (муж.)	Образец 2 (жен.)	Образец 3 (жен.)	Образец 4 (жен.)
H ₂ S	1	1	1	1
H ₂ S-34	1	1	1	-
OCS	2	3	3	-
C ₄ H ₉ CN	2	1	1	-
CH ₃ CHO	10	55	18	1
HNCO	4	12	11	14
HCOOH	1	-	-	-
NH ₃	1	1	-	1
CH ₃ OCHO	2	-	1	-
CH ₃ CN	-	8	11	25
C ₃ H ₇ CN	1	4	-	-
C ₂ H ₃ CN	-	3	1	-
CH ₃ SH	-	-	4	5

Пример некоторых экспериментальных линий с частотами (экспериментальные и из баз данных [16,17], которые приведены в скобках) для

отдельных веществ, выявленных в образце крови человека (образец 2 из таблицы 1), представлен в таблице 2.

Таблица 2. Некоторые линии поглощения для некоторых метаболитов при исследовании термического разложения крови (образец 2)

Вещества	Частоты линий поглощения, зарегистрированных в спектре: экспериментальные частоты (частоты из базы данных [16,17]), МГц
H ₂ S	168762,8 (168762,7624)
H ₂ S-34	167910,5 (167910,5160)
OCS	133786,0 (133785,9000); 158107,4 (158107,3600); 170267,7 (170267,4940)
CH ₃ CHO	118592,0 (118591,9643); 118626,3 (118626,1580); 125268,8 (125268,7455); 130892,4 (130892,7490); 131053,4 (131053,2018); 134694,4 (134694,4463); 134933,4 (134933,3724); 134963,4 (134963,2399); 134973,1 (134973,0698); 134987,3 (134987,2121); 134996,0 (134996,0633); 135083,5 (135083,2542; 135083,3227); 135273,0 (135272,9706); 135685,5 (135685,4741); 137045,3 (137045,3105)
HNCO	131394,1 (131394,2619; 131394,2821; 131394,2897); 131799,6 (131799,1113; 131799,1114; 131799,1942; 131799,1943; 131799,2221; 131799,2222; 131799,4020; 131799,4021; 131799,4709; 131799,4710); 131846,1 (131846,0644; 131846,3318; 131846,5619; 131846,5617; 131846,6459); 132356,7 (132356,7380; 132356,7521; 132356,7638); 131885,7 (131884,9274; 131885,7342; 131885,7419; 131885,7569; 131886,4310)
NH ₃	140142,1 (140141,8067)

Для некоторых частот в скобках приведено несколько частот из каталога (например, для HNCO), эти частоты близки и не разрешаются при существующем разрешении спектрометра. Здесь приведены, кроме того, не все

зарегистрированные линии поглощения для веществ, число зарегистрированных линий для которых было велико: для HNCO и CH_3CHO приведены всего 5 и 15 линий (из 12 и 55, представленных в таблице 1), соответственно.

Вещества, обнаруженные в результате термического разложения крови и почек крыс (здоровых и больных сахарным диабетом), приготовленных в виде пеллет, представлены в таблицах 3 и 4 соответственно [21].

Таблица 3. Набор метаболитов при исследовании термического разложения пеллет плазмы крови грызунов [21]

Образец плазмы крови (в виде пеллеты) здоровой крысы	Образец плазмы крови (в виде пеллеты) крысы с диабетом
глицин	ацетон
CH_3SH	CH_3SH
OCS	OCS
H_2S	H_2S
CH_3CHO	CH_3CHO
пропандиол	пропионитрил
бутиронитрил	метилформиат
Набор неидентифицированных линий	Набор неидентифицированных линий

Таблица 4. Набор метаболитов при исследовании термического разложения пеллет ткани почки грызунов [21]

Образец ткани почки (в виде пеллеты) здоровой крысы	Образец ткани почки (в виде пеллеты) крысы с диабетом
CH ₃ SH	CH ₃ SH
OCS	OCS, включая изотополог с изотопом серы
CH ₃ CHO	CH ₃ CHO
HNCO	HNCO
бутиронитрил	муравьиная кислота
пропандиол	гликольальдегид
аммиак	аммиак
Набор неидентифицированных линий	Набор неидентифицированных линий
	SO ₂
	ацетон

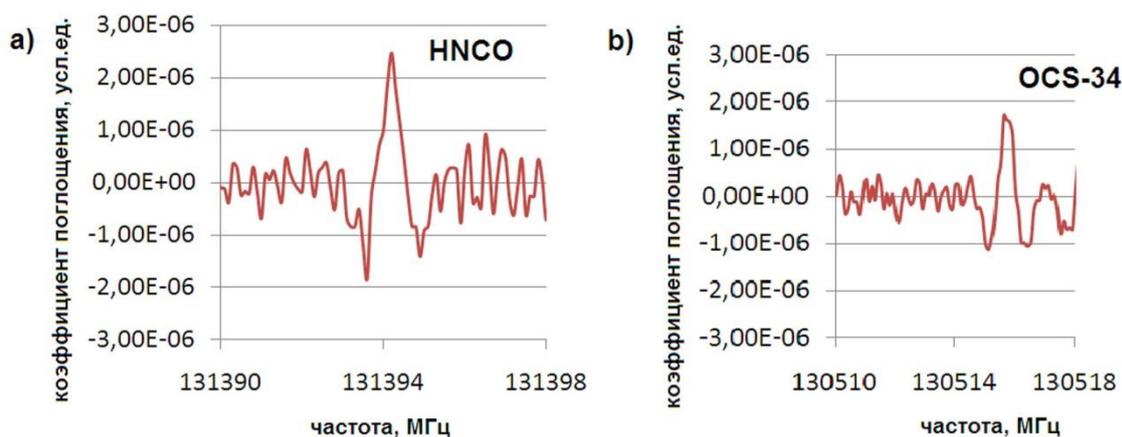


Рис. 4. Записи линий поглощения: а) HNCO (частота из базы данных $f_{\text{cat}}=131394,2302$ МГц с квантовыми числами перехода 6, 1, 6←5, 1, 5 [16]) и б) OCS-34 (частота из базы данных $f_{\text{cat}}=130515,73$ МГц с квантовыми числами перехода 11←10 [16]) в продуктах термического разложения образца почки крысы с диабетом, приготовленного в виде пеллет

Все образцы крови, как в жидком состоянии, так и в пеллетах при нагревании выделяют аммиак (NH_3), изоциановую кислоту (HNCO), некоторые серосодержащие вещества, некоторые нитрилы и т. д. Но часть метаболитов различна для здорового и больного состояния или при патологии. Обнаружено появление ацетона в пеллетах образцов и плазмы крови, и ткани почку крыс с сахарным диабетом при полном его отсутствии в образце здоровой крысы. Примеры линий поглощения HNCO (это вещество присутствует во всех образцах крови и биологических тканей) и OS^{34}S в продуктах термического разложения образца почек крыс с диабетом, приготовленного в виде пеллет, представлены на рис. 4. Здесь спектр прописывался с помощью спектрометра с фазовой манипуляцией воздействующего на газ излучения.

В) Исследование урины пациентов с онкологическими заболеваниями при применении химиотерапии

Химиотерапия злокачественных опухолей является токсичной опцией, которая может вызвать нежелательные явления со стороны нормальных тканей. Любое патологическое состояние организма, в том числе экзогенная или эндогенная интоксикация, приводит к повышению содержания специфичных химических веществ. Нестационарная спектроскопия ТГц диапазона на эффекте свободно затухающей поляризации показывает перспективы для создания подхода к диагностике патологий, вызванных побочным действием химиотерапии на организм пациента с онкологическим заболеванием, на ранних стадиях [22,23]. Работы по исследованию биологической жидкости (урины) пациентов с онкологическим заболеванием с целью выявления изменения метаболического состава, вызванного побочным действием химиотерапии на организм пациента, проводились совместно с Нижегородским областным клиническим онкологическим диспансером. Пример участка спектра продуктов термического разложения урины пациента с онкологией до и после химиотерапии, полученного с использованием спектрометра с быстрым свипированием по частоте представлен на рис. 5.

На рисунке представлены линии поглощения изоциановой кислоты, присутствующей в спектрах урины пациентов независимо от патологии, а также у условно здоровых добровольцев, поэтому здесь она также присутствует как до химиотерапии, так и после. Особенностью спектра образца после химиотерапии является присутствие линий нитрилов (пентаннитрила (C_4H_9CN) и бензонитрила (C_6H_5CN)), что отмечалось также в [22]. В спектре образца, взятого до химиотерапии, присутствуют линии уксусной кислоты (CH_3COOH), отсутствующие в образце после химиотерапии.

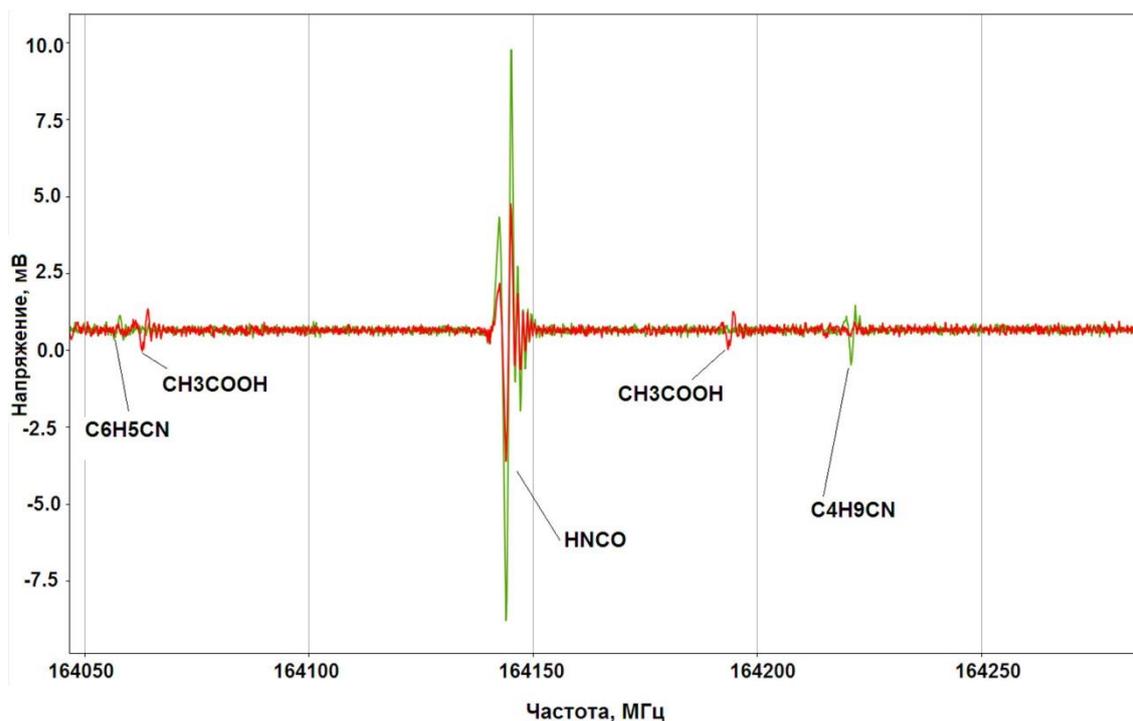


Рис. 5. Запись участка спектра продуктов термического разложения урины для пациента с онкологией до химиотерапии (красная кривая) и после химиотерапии (зеленая кривая). Здесь представлены линии поглощения для изоциановой кислоты (HNCO) на частоте 164144 МГц (частота из базы данных $f_{\text{cat}}=164143,9173$ МГц с квантовыми числами перехода 45, 0, 45←44, 1, 44); бензонитрила ($\text{C}_6\text{H}_5\text{CN}$) на частоте 164056,6 МГц (частота из базы данных $f_{\text{cat}}=164056,9924$ МГц с квантовыми числами перехода 62, 5, 57←61, 5, 56); пентаннитрила ($\text{C}_4\text{H}_9\text{CN}$) на частоте 164220,9 МГц (частота из базы данных $f_{\text{cat}1,2}=164220,4734$ МГц с квантовыми числами перехода 37, 22, 15←36, 22, 14 и 37, 22, 16←36, 22, 15) для образца после химиотерапии и та же линию изоциановой кислоты, но с меньшей интенсивностью и линии уксусной кислоты (CH_3COOH) на частотах 164062,9 МГц (частота из базы данных $f_{\text{cat}1,2,3,4}=164062,8521$ МГц с квантовыми числами переходов 14, 1, 13, 0, 0←13, 2, 12, 0, 0; 14, 2, 13, 0, 0←13, 1, 12, 0, 0; 14, 1, 13, 0, 0←13, 1, 12, 0, 0 и 14, 2, 13, 0, 0←13, 2, 12, 0, 0) и 164193,5 МГц (частота из базы данных $f_{\text{cat}1,2,3,4}=164193,5948$ МГц с квантовыми числами переходов 14, 1, 13, 0, 2←13, 2, 12, 0, 1; 14, 2, 13, 0, 2←13, 1, 12, 0, 1; 14, 1, 13, 0, 2←13, 1, 12, 0, 1 и 14, 2, 13, 0, 2←13, 2, 12, 0, 1) для образца того же пациента до химиотерапии [16,17]

Заключение

В работе представлен обзор развития микроволновых и ТГц импульсных Фурье-спектрометров и современных тенденций в этой области. Особое внимание уделено спектрометрам, основанным на эффекте свободно затухающей поляризации, как разновидности импульсного Фурье-спектрометра.

Рассмотрена возможность использования ТГц ККЛ для импульсной Фурье-спектроскопии. Приведены результаты исследований характеристик ТГц ККЛ, работающих в импульсном режиме. Подход с использованием импульсных ТГц ККЛ может позволить реализовать метод импульсной Фурье-спектроскопии в ТГц диапазоне частот.

Представлены результаты применения методов нестационарной спектроскопии на эффекте свободно затухающей поляризации для исследования состава паров и продуктов термического разложения образцов биологического происхождения. Выявлены наборы метаболитов термического разложения капиллярной крови человека (здоровых добровольцев), а также при исследованиях крови и тканей почек грызунов (крыс), приготовленных в виде пеллет. Приведены примеры применения метода нестационарной спектроскопии для исследования тканей ЛОР органов, а также урины пациентов с онкологическими заболеваниями.

Представленный подход перспективен для разработки неинвазивного метода исследования, основанного на метаболическом анализе биологических жидкостей и тканей.

Финансирование: Работы по исследованию тканей ЛОР-органов проводились при поддержке Российского научного фонда грант № 21-19-00357, <https://rscf.ru/project/21-19-00357/>. Работы по исследованию урины проводились в рамках госзадания (0030-2021-0024).

Литература

1. Ekkers J., Flygare W.H. Pulsed microwave Fourier transform spectrometer. *Review of Scientific Instruments*. 1976. V.47. P.448. <https://doi.org/10.1063/1.1134647>
2. 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>
3. Steber A.L., Harris B.J., Neill J.L., Pate B.H. An arbitrary waveform generator based chirped pulse Fourier transform spectrometer operating from 260 to 295 GHz.

Journal of Molecular Spectroscopy. 2012. V.280. P.3-10.
<https://doi.org/10.1016/j.jms.2012.07.015>

4. Röben B., Lü X., Biermann K. et al. Terahertz quantum-cascade lasers for high-resolution spectroscopy of sharp absorption lines. *Journal of Applied Physics*. 2019. V.125. P.151613. <https://doi.org/10.1063/1.5079701>
5. Williams B. Terahertz quantum-cascade lasers. *Nature Photonics*. 2007. V.1. P.517-525. <https://doi.org/10.1038/nphoton.2007.166>
6. Khalatpour A., Paulsen A.K., Deimert C., Wasilewski Z.R., and Hu Q. High-power portable terahertz laser systems. *Nature Photonics*. 2021. V.15. №1. P.16-20. <https://doi.org/10.1038/s41566-020-00707-5>
7. Williams B.S., et al. Operation of terahertz quantum-cascade lasers at 164 K in pulsed mode and at 117 K in continuous-wave mode. *Optics Express*. 2005. V.13. P.3331-3339. <https://doi.org/10.1364/OPEX.13.003331>
8. Wienold M., Röben B., Lü X., et al. Frequency dependence of the maximum operating temperature for quantum-cascade lasers up to 5.4 THz. *Applied Physics Letters*. 2015. V.107. P.202101. <https://doi.org/10.1063/1.4935942>
9. Mata S., Pena I., Cabezas C., Lopez J.C., Alonso J.L. A broadband Fourier-transform microwave spectrometer with laser ablation source: The rotational spectrum of nicotinic acid. *Journal of Molecular Spectroscopy*. 2012. V.280. P.91-96. <https://doi.org/10.1016/j.jms.2012.08.004>
10. Taday P.F., Pepper M., Arnone D.D. Selected Applications of Terahertz Pulses in Medicine and Industry. *Applied Sciences*. 2022. V.12. P.6169. <https://doi.org/10.3390/app12126169>
11. Шумейкер Р. *Лазерная и когерентная спектроскопия*. Под ред. Дж. Стейнфелда. Москва, Мир. 1982. 631 p.
12. Вакс В.Л., Анфертьев В.А., Балакирев В.Ю., Басов С.А., Домрачева Е.Г., Иллюк А.В., Куприянов П.В., Приползин С.И., Черняева М.Б. Спектроскопия высокого разрешения терагерцевого частотного диапазона для аналитических приложений. *Успехи физических наук*. 2020. Т.190. С.765-776. <https://doi.org/10.3367/UFNr.2019.07.038613>

13. Вакс В.Л. *Методы диагностики сред, основанные на высокоточных СВЧ измерениях*. Диссертация на соискание ученой степени кандидата физико-математических наук. ИФМРАН. Н.Новгород. 2003. 155 с.
14. Вакс В.Л., Анфертьев В.А., Черняева М.Б., Домрачева Е.Г., Приползин С.И., Баранов А.Н., Тессье Р., Айзенштадт А.А., Гаврилова К.А. О продвижении метода нестационарной газовой спектроскопии, реализованного путем быстрого свипирования частоты, вверх по ТГц диапазону. *Известия вузов. Радиофизика*. (в печати).
15. Kumar S., Hu Q., Reno J.L. 186 K operation of terahertz quantum-cascade lasers based on a diagonal design. *Applied Physics Letters*. 2009. V.94. №13. P.131105. <https://doi.org/10.1063/1.3114418>
16. Pickett H.M., et al. Submillimeter, millimeter, and microwave spectral line catalog. *Journal of Quantitative Spectroscopy and Radiative Transfer*. 1998. V.60. №5. P.883-890. [https://doi.org/10.1016/S0022-4073\(98\)00091-0](https://doi.org/10.1016/S0022-4073(98)00091-0)
17. Endres C.P., Schlemmer S., Schilke P., Stutzki J., Müller H.S.P. *Journal of Molecular Spectroscopy*. 2016. V.327. P.95-104. Date of access 10.10.2022. <https://cdms.astro.uni-koeln.de/cgi-bin/cdmssearch>
18. Вакс В.Л., Домрачева Е.Г., Черняева М.Б., Анфертьев В.А., Айзенштадт А.А., Гаврилова К.А., Ларин Р.А. Применение метода терагерцовой газовой спектроскопии высокого разрешения для анализа состава продуктов термического разложения тканей кист околоносовых пазух. *Оптический журнал*. 2021. Т.88. №3. С.72-76. <https://doi.org/10.1364/JOT.88.000166>
19. Vaks V., Aizenshtadt A., Anfertev V., Chernyaeva M., Domracheva E., Gavrilova K., Larin R., Pripolzin S., Shakhova M. Analysis of the Thermal Decomposition Products of Pathological and Healthy Tissues in Paranasal Sinuses: A High-Resolution Terahertz Gas Spectroscopy Study. *Applied Sciences*. 2021. V.11. P.7562. <https://doi.org/10.3390/app11167562>
20. Vaks V. et al. Application of THz Fast Frequency Sweep Spectrometer for Investigation of Chemical Composition of Blood. *Journal of Infrared, Millimeter*

and Terahertz Waves 2020. V.41. P.1114-1120. <https://doi.org/10.1007/s10762-019-00656-3>

21. Lykina A.A., Anfertev V.A., Domracheva E.G., et al. Terahertz high-resolution spectroscopy of thermal decomposition gas products of diabetic and non-diabetic blood plasma and kidney tissue pellets. *Journal of Biomedical Optics*. 2021. V.26. №4. P.043008. <https://doi.org/10.1117/1.JBO.26.4.043008>
22. Vaks V., Anfertev V., Chernyaeva M., Domracheva E., Yablokov A., Maslennikova A., Zhelesnyak A., Baranov A., Schevchenko Yu., Pereira M.F. Sensing nitriles with THz spectroscopy of urine vapours from cancers patients subject to chemotherapy. *Scientific Reports*. 2022. V.12. №1. P.1-11. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-22783-z>
23. Вакс В.Л., Домрачева Е.Г., Черняева М.Б., Анфертьев В.А., Масленникова А.В., Железняк А.В., Князева Т.Д., Родионов М.А., Майоров А.И. Применение метода терагерцовой газовой спектроскопии высокого разрешения для анализа состава продуктов термического разложения биологических жидкостей (урины) человека. *Оптический журнал*. 2022. Т.89. №4. С.80-90. <https://doi.org/10.17586/1023-5086-2022-89-04-80-90>

Для цитирования:

Вакс В.Л. Импульсная Фурье-спектроскопия для аналитических приложений. *Журнал радиоэлектроники* [электронный журнал]. 2022. №12. <https://doi.org/10.30898/1684-1719.2022.12.3>