

Лазерный анализ изотопического отношения углерода $^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$ в CO_2 выдыхаемого воздуха

Е.В. Степанов

Перестраиваемые диодные лазеры (ПДЛ) применены для диагностики гастроэнтерологических заболеваний с использованием дыхательных тестов и препаратов, обогащенных стабильным изотопом углерода ^{13}C . Данный метод анализа изотопического отношения углерода (ИОУ) $^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$ в CO_2 выдыхаемого воздуха базируется на селективном измерении резонансного поглощения в линиях колебательно-вращательной структуры $^{12}\text{CO}_2$ и $^{13}\text{CO}_2$. Для регистрации спектров пропускания CO_2 вблизи $\lambda = 4.35$ мкм использован ПДЛ с двойной гетероструктурой на основе соединения PbEuSe . Погрешность измерения ИОУ в CO_2 выдыхаемого воздуха с применением ПДЛ составила $\sim 0.5\%$. Приведены результаты клинических испытаний разработанной системы.

Ключевые слова: перестраиваемые диодные лазеры, изотопическое отношение углерода $^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$, молекулярная спектроскопия высокого разрешения, медицинская диагностика, дыхательные тесты.

Анализ изотопного состава CO_2 выдыхаемого воздуха, в частности относительного содержания стабильного изотопа углерода ^{13}C , является одним из новых и эффективных методов неинвазивной (без вторжения в организм) медицинской диагностики. Изотопные дыхательные тесты, основанные на приеме пациентом меченых изотопом ^{13}C препаратов и анализе обусловленных этим вариаций отношения $[^{13}\text{CO}_2]/[^{12}\text{CO}_2]$ в выдыхаемом воздухе, находят все большее применение в гастроэнтерологии и гепатологии для диагностики заболеваний желудка, двенадцатиперстной кишки, печени, поджелудочной железы, тонкого и толстого кишечника [1]. Этот подход является альтернативой использованию радиоактивных изотопов, в частности углерода ^{14}C , в медицинской практике.

В изотопном углеродном анализе широко применяются относительные измерения, при которых изотопическое отношение углерода (ИОУ) $^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$ исследуемой пробы сравнивают со стандартным. Таким стандартным отношением принято считать ИОУ в известняковой породе, добываемой в разломе Пи Ди в Южной Калифорнии. Оно равно $\sim 1.1237\%$ и имеет сокращенное название PDB [2–4]. Как правило, диагностически значимые вариации отношения $^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$ составляют единицы процентов и менее, поэтому на практике обычно используется величина $\delta(^{13}\text{C})$, измеряемая в единицах промилле (‰) и определяемая как [2, 4, 5]

$$\delta(^{13}\text{C}) = \left(\frac{R_a}{R_{\text{std}}} - 1 \right) 1000, \quad (1)$$

где R_a и R_{std} – ИОУ исследуемого и стандартного образцов.

При проведении изотопных дыхательных тестов оценивается изменение $\delta(^{13}\text{C})$ через определенный промежу-

ток времени после принятия меченого препарата, т.е. разность результатов для контрольной (изучаемой) и так называемой базальной проб выдыхаемого воздуха [4]:

$$\Delta\delta(^{13}\text{C}) = \delta_{\text{contr}}(^{13}\text{C}) - \delta_{\text{bas}}(^{13}\text{C}). \quad (2)$$

Погрешность определения величин $\delta(^{13}\text{C})$ и $\Delta\delta(^{13}\text{C})$ должна составлять менее 0.5% . Для достижения этого необходимы высокая чувствительность, точность и широкий динамический диапазон измерений концентраций (~ 6 порядков), что возможно при использовании либо масс-спектрометрии в сочетании с газовой хроматографией, либо спектрофотометрических методов. Первый метод в настоящее время является основным для практического анализа ИОУ в CO_2 [6, 7]. Однако приборы на этой основе достаточно сложны и дороги, что препятствует распространению диагностики с применением стабильных изотопов.

Существенное упрощение и удешевление изотопного анализа возможно при использовании принципов спектрофотометрии, базирующихся на регистрации спектров поглощения анализируемого вещества. В этом случае в соответствии с законом Бера соотношение (1) приобретает вид

$$\begin{aligned} \delta(^{13}\text{C}) &= \left[\frac{([^{13}\text{C}]/[^{12}\text{C}])_a}{([^{13}\text{C}]/[^{12}\text{C}])_{\text{std}}} - 1 \right] 1000 \\ &= \left[\frac{(\kappa_{13}/\kappa_{12})_{\text{std}}(A_{13}/A_{12})_a}{(\kappa_{13}/\kappa_{12})_a(A_{13}/A_{12})_{\text{std}}} - 1 \right] 1000, \end{aligned} \quad (3)$$

где κ_i и A_i – соответственно коэффициент и величина поглощения лазерного излучения на некоторой длине волны для изотопических модификаций CO_2 (изотопомеров); $i = 12, 13$ – номер изотопа. Видно, что при постоянстве коэффициентов поглощения определение величины $\delta(^{13}\text{C})$ сводится к селективному измерению поглощения изотопомерами, что может быть достигнуто, например, при детектировании отдельных линий тонкой колебательно-вращательной структуры ИК спектров

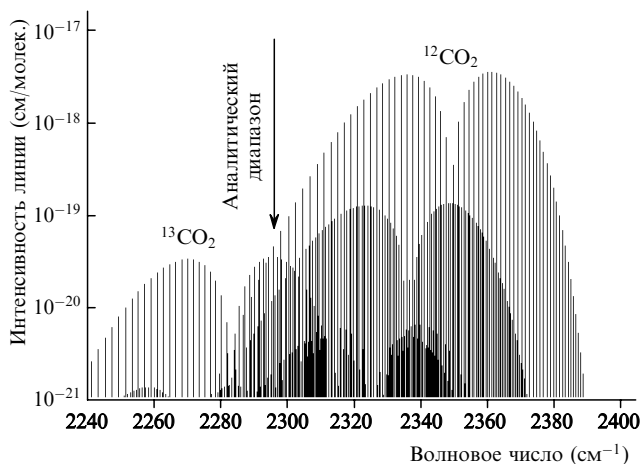


Рис.1. Полосы поглощения естественной изотопной смеси CO₂ вблизи $\lambda = 4.3$ мкм (использованы данные атласа HITRAN 96 [11]).

CO₂. Последнее возможно при использовании спектральных методов, обладающих высоким разрешением, в частности методов лазерной спектроскопии.

Один из таких подходов основан на применении перестраиваемых диодных лазеров (ПДЛ) [5, 8, 9], которые отличаются уникальным сочетанием узкой линии генерации и достаточно высокой мощности излучения с возможностью перестройки частоты в широком диапазоне. Это позволяет регистрировать колебательно-вращательные спектры поглощения различных молекул с высокими разрешением, чувствительностью и точностью. В случае CO₂ такая регистрация дает возможность спектрально различать поглощение ИК излучения разными его изотопомерами, а именно ¹²CO₂ и ¹³CO₂, и точно измерять отношение их концентраций в исследуемой газовой среде. В настоящей работе описывается лазерный анализатор ИОУ в CO₂, в котором использован ПДЛ на основе солей свинца (PbEuSe) [10], работающий в среднем ИК диапазоне. Основное предназначение этой системы – медицинская диагностика с применением дыхательных тестов.

Наиболее благоприятной для спектрального анализа ИОУ является область вблизи $\lambda = 4.3$ мкм, где расположена полоса фундаментального поглощения 00011–00001 CO₂ (рис.1). Она имеет максимальную в среднем ИК диапазоне интегральную интенсивность и состоит из достаточно хорошо изолированных линий. Центры данной полосы для ¹²CO₂ и ¹³CO₂ сдвинуты на ~ 65.5 см⁻¹, так что близкие по интенсивности линии этих изотопмеров наблюдаются в зоне перекрытия P-ветви ¹²CO₂ и

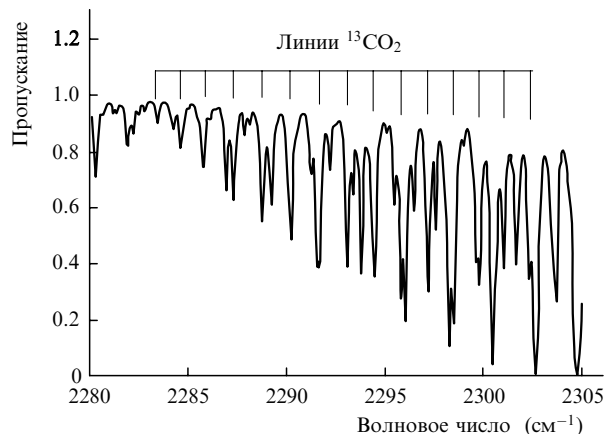


Рис.2. Эмулированный спектр пропускания CO₂ в области $\lambda = 4.35$ мкм в атмосферном воздухе с естественным содержанием изотопов при $p_{\text{atm}} = 760$ мм рт. ст., $p_{\text{CO}_2} = 22$ мм рт. ст., $T = 293$ К и длине оптического пути 10 см.

R-ветви ¹³CO₂ в районе 2290–2305 см⁻¹. Здесь же расположены сравнимые по интенсивности линии полосы составного колебания 01111–01101 ¹²CO₂, центр которой смещен относительно центра полосы 00011–00001 на ~ 12 см⁻¹.

Эмуляция спектра пропускания CO₂ в диапазоне 2280–2305 см⁻¹ для реализуемых на практике условий (см. рис.2) позволяет выбрать несколько пар линий ¹²CO₂ и ¹³CO₂, расположенных по соседству и удобных для спектрального изотопного анализа. Они находятся вблизи частот $\nu = 2293, 2297$ и 2301 см⁻¹. Линии в этих парах имеют близкую интенсивность при естественном содержании изотопов, находятся друг от друга на оптимальном расстоянии и достаточно удалены от прочих линий. Их основные параметры, заимствованные из базы данных HITRAN 96 [11], приведены в табл.1.

Использование ПДЛ в качестве источников перестраиваемого ИК излучения упрощает спектральный анализ ИОУ в CO₂ благодаря ряду особенностей. Лазеры данного типа работают практически во всем среднем ИК диапазоне, что позволяет выбрать наилучшую для анализа спектральную область. Частоту излучения ПДЛ легко настраивать на требуемый спектральный участок. Интервал непрерывной перестройки частоты в одной моде достаточно широк для практически одновременной регистрации необходимых спектральных особенностей. Узкая ширина линии генерации этих лазеров обеспечивает полное разрешение регистрируемой спектральной структуры, а низкие амплитудные и частотные шумы – необходимую чувствительность к изменению оптической плот-

Табл.1. Параметры используемых аналитических линий CO₂.

Изотопмер	Полоса	Идентификация	Частота центра линии ν_0 (см ⁻¹)	Интенсивность* (10 ⁻²⁰ см/молек.)	Уширение** (см ⁻¹ ·атм ⁻¹)	Энергия нижнего состояния (см ⁻¹)
¹³ CO ₂	00011–00001	R(12)	2293.093	3.41	0.076	60.874
¹² CO ₂	00011–00001	P(58)	2293.811	3.06	0.064	1333.768
¹³ CO ₂	00011–00001	R(18)	2297.186	3.5	0.070	133.446
¹² CO ₂	01111–01101	R(43)	2297.580	1.59	0.067	1405.985
¹³ CO ₂	00011–00001	R(24)	2301.064	2.82	0.070	234.095
¹² CO ₂	01111–01101	P(39)	2301.681	2.71	0.067	1276.448

*С учетом распространенности изотопмеров.

**Полуширина на полувысоте.

ности. Высокая воспроизводимость перестроечной кривой ПДЛ позволяет увеличить чувствительность и точность детектирования за счет накопления регистрируемых сигналов.

Для изотопного анализа CO_2 вблизи $\lambda = 4.35$ мкм были использованы ПДЛ на основе соединения $\text{Pb}_{1-x}\text{Eu}_x\text{Se}$, имеющие двойную гетероструктуру и полосковую геометрию активной области [10]. В зависимости от химического состава такие лазеры работают в спектральном диапазоне 4.2–12 мкм при температурах 80–140 К. При изменении температуры в этих пределах спектральный диапазон работы одного лазерного образца составляет 200–250 см^{-1} . Область непрерывной перестройки в одной моде достигает 12 см^{-1} . Ширина линии генерации ПДЛ составляет $\sim 10^{-4}$ см^{-1} . При использовании импульсной токовой накачки скорость перестройки частоты находится в пределах $5 \times 10^2 - 10^3$ $\text{см}^{-1} \cdot \text{с}^{-1}$ и зависит от формы и длительности импульса накачки. Мощность излучения ПДЛ в одномодовом режиме может достигать 0.5 мВт. Пороговые токи при температуре 80 К равны 0.1–0.6 А.

Оптическая схема и состав лазерного анализатора ИОУ в CO_2 представлены на рис.3. Для обеспечения низких рабочих температур ПДЛ используется жидкий азот. Точность поддержания температуры лазера составляет $\sim 10^{-3}$ К. Расходящееся излучение ПДЛ фокусируется с помощью объектива из CaF_2 на охлаждаемый жидким азотом фотоприемник (InSb). Между объективом и фотоприемником располагается оптическая кювета длиной ~ 10 см и общим объемом ~ 50 мл.

Для накачки лазера используются прямоугольные токовые импульсы с амплитудой 0.5–2 А, длительностью ~ 3 мс и частотой повторения ~ 100 Гц. В течение каждого импульса за счет нестационарного разогрева лазерного кристалла происходит нелинейная перестройка частоты генерации ПДЛ, периодически повторяющаяся от импульса к импульсу с высокой точностью. Для линеаризации перестроечной кривой накачка может осуществляться при использовании импульсов тока с небольшим линейным нарастанием амплитуды [12].

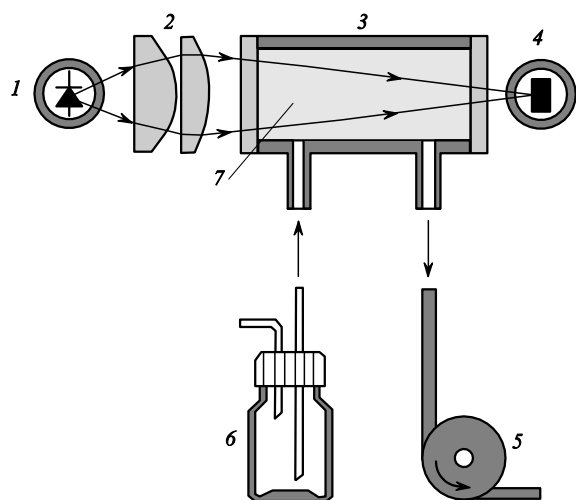


Рис.3. Схема лазерного анализатора ИОУ в CO_2 выдыхаемого воздуха:

1 – диодный лазер в криостате; 2 – объектив из CaF_2 ; 3 – аналитическая кювета; 4 – ИК фотоприемник InSb; 5 – микропомпа; 6 – контейнер с пробой выдыхаемого воздуха; 7 – анализируемая газовая смесь.

После усиления (полоса 0–3 МГц) детектируемый сигнал оцифровывается с помощью быстродействующего 8-битного АЦП с временем срабатывания 50 нс. При цифровой регистрации спектров используется их накопление. Оно проводится наряду с управляемым 4-битным свипированием электрического нуля системы регистрации, которое позволяет увеличить не только отношение сигнал-шум, но и эффективную разрядность регистрации. При использовании 256 накоплений относительная дискретность регистрации амплитуды снижается до $\sim 1.8 \times 10^{-6}$ [13], а среднее квадратичное отклонение для «белой» шумовой составляющей в спектрах пропускания уменьшается до $\sim 1.2 \times 10^{-5}$. Увеличение точности измерений еще на один порядок достигается при использовании программной фильтрации оцифрованных спектров на основе преобразования Фурье [13].

Режим работы анализатора поддерживался с помощью специального устройства, управляемого персональным компьютером. С его помощью осуществляется выбор рабочей температуры ПДЛ, параметров импульсов накачки и параметров регистрации спектров пропускания, а также цифровая регистрация и визуализация сигналов, накопление и архивирование данных в памяти компьютера.

Для выбора оптимальных условий анализа ИОУ важно, что ПДЛ позволяют достаточно тонко управлять их спектрально-мощностными характеристиками, при этом используются только два варьируемых параметра – температура и ток накачки лазерного кристалла. Основные закономерности изменения перестроечных характеристик ПДЛ продемонстрированы на рис.4. На рис.4,а показаны спектры пропускания CO_2 в выдыхаемом воздухе, полученные при фиксированной температуре хладопровода (87.2 К) и различных начальной амплитуде i_0 и скорости нарастания s тока накачки. На рис.4,б даны перестроечные кривые для каждого из режимов. Видно,

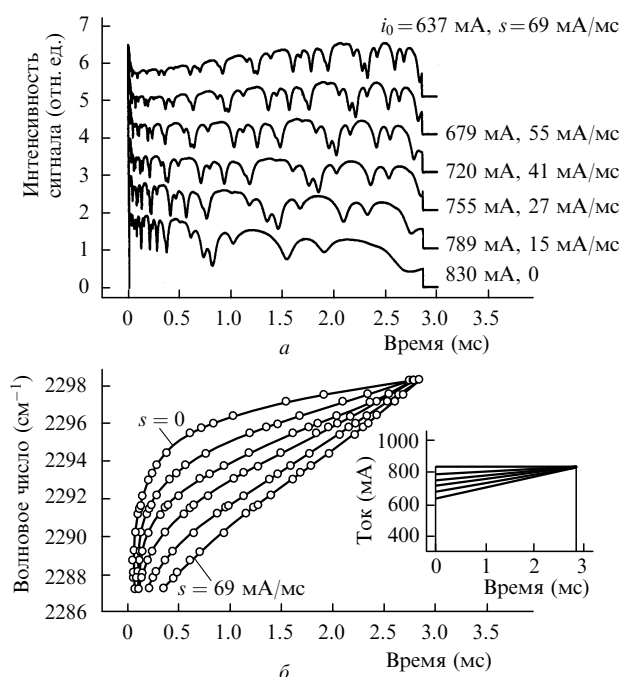


Рис.4. Спектры пропускания CO_2 (а) и перестроечные кривые (б) при различных начальных амплитудах i_0 и скоростях нарастания s тока накачки ПДЛ. Температура хладопровода 87.2 К, длительность импульса 2855 мкс. На вставке – форма импульса тока.

что в течение всего импульса длительностью 2855 мкс лазер работает практически на одной моде, непрерывно перестраивающейся в диапазоне более 10 см^{-1} . При накачке прямоугольными импульсами ($s = 0$) оптическая частота лазера растет нелинейно в течение импульса. По мере роста s перестроечная кривая приближается к линейной. В зависимости от токового режима скорость сканирования лазерной частоты изменяется в достаточно широких пределах. Например, для дублета с частотой 2297 см^{-1} она составляет от $\sim 10^3$ до $\sim 4 \times 10^3 \text{ см}^{-1} \cdot \text{с}^{-1}$, что учитывается при выборе параметров детектирования и цифровой регистрации спектров.

Ниже приведены типичные параметры импульса накачки, детектируемых спектров, системы регистрации и зарегистрированных спектральных массивов, используемые для анализа ИОУ в CO_2 :

Параметры импульса тока накачки ПДЛ

Начальная амплитуда (мА)	500–1200
Скорость нарастания (мА/мс)	20–40
Длительность (мкс)	1500–3000
Частота повторения (Гц)	100–200

Параметры регистрируемых спектров

Спектральная область (см^{-1})	2292–2305
Протяженность спектра (см^{-1})	5–15
Аналитический интервал (см^{-1})	3–4
Погрешность воспроизведения (см^{-1})	< 0.001
Скорость перестройки ($\text{см}^{-1} \cdot \text{с}^{-1}$)	$3 \times 10^3 - 10^4$
Длительность регистрации аналитических	

линий поглощения (мкс)

линий поглощения (мкс)	30–100
Радиочастотная полоса (МГц)	0–3
Отношение сигнал-шум	> 100

Параметры системы регистрации

Разрядность АЦП (бит)	8
Быстродействие (нс)	> 50
Сви́ривание нуля АЦП (бит)	4
Динамический диапазон (В)	0–3
Управляемое смещение (В)	± 3
Число накоплений	1–256

Характеристики спектров после регистрации

Дискретность записи (нс)	100–800
Число точек на спектр	4000–6000
Число точек на линию поглощения	200–300
Относительная дискретность	
регистрации амплитуды	$\sim 2 \times 10^{-6}$
Отношение сигнал-шум	$\sim 8 \times 10^4$
Время регистрации спектра протяженностью 4000 точек	
при числе накоплений 256 (с)	10–30

Типичные спектры пропускания CO_2 , регистрируемые с помощью ПДЛ и используемые для анализа ИОУ, показаны на рис.5. Определение концентрации изотопомеров на их основе проводится с помощью закона Бугера – Ламберта – Бера, связывающего интенсивности лазерного сигнала до (I_0) и после (I) прохождения кюветы:

$$I(\nu) = I_0(\nu) \exp\{-[\kappa_{12}(\nu)[^{12}\text{C}] + \kappa_{13}(\nu)[^{13}\text{C}]]L\}, \quad (4)$$

где L – длина кюветы. Поскольку, как видно из рис.5, линии поглощения CO_2 , принадлежащие различным изотопомерам, не являются в полной мере изолированными, определение абсолютной величины поглощения в отдельно взятых линиях и, следовательно, прямое измерение концентрации детектируемых соединений затруднено. Однако относительные измерения концентрации, используемые для анализа ИОУ, допускают ряд упрощений. В частности, при измерении поглощения в детекти-

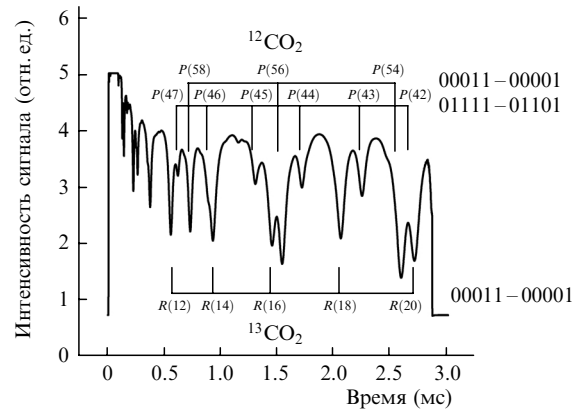


Рис.5. Спектр пропускания CO_2 , используемый для расчета ИОУ и идентификация регистрируемых линий.

руемой резонансной структуре вместо точного значения интенсивности $I_0(\nu)$ в центре (на частоте ν_0) каждой из аналитических линий можно использовать величину, получаемую линейной интерполяцией значений ближайших максимумов $I(\nu)$. На рис.6 выделен аналитический участок спектра пропускания CO_2 вблизи $\nu = 2297 \text{ см}^{-1}$ и приведены используемые при обработке спектров величины.

В результате обработки спектра для каждой из аналитических линий измеряется некоторая оптическая плотность

$$\chi_{\text{meas } i} = \kappa_{\text{eff } i}(\nu_{0i}) [{}^{(i)}\text{C}] L = -\ln \left[\frac{I(\nu_{0i})}{I_0(\nu_{0i})} \right], \quad (5)$$

где индекс $i = 12, 13$ – номер изотопа. Отметим, что эффективный коэффициент поглощения $\kappa_{\text{eff } i}(\nu_{0i})$ отличен от коэффициента поглощения в линии, определяемого ее спектральными параметрами. Отношение оптических плотностей для линий $^{12}\text{CO}_2$ и $^{13}\text{CO}_2$ обозначим как

$$R_\chi = \frac{\chi_{\text{meas } 13}}{\chi_{\text{meas } 12}}. \quad (6)$$

Если отношение измеряемых коэффициентов поглощения $\kappa_{\text{eff } 12}(\nu_{012})$ и $\kappa_{\text{eff } 13}(\nu_{013})$ поддерживается постоянным для анализируемой и референсной газовых смесей, то выражение (1) может быть записано в виде

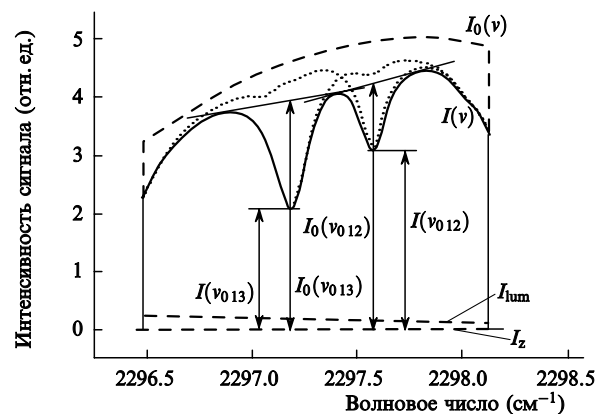


Рис.6. Аналитический дублет CO_2 вблизи $\nu = 2297 \text{ см}^{-1}$; I_{lum} – люминесцентная составляющая сигнала, I_z – уровень оптического нуля, пунктирные кривые – сигналы в отсутствие поглощения в аналитических линиях.

$$\delta(^{13}\text{C}) \approx \left(\frac{R_{\chi a}}{R_{\chi \text{std}}} - 1 \right) 1000. \quad (7)$$

Таким образом, при определении $\delta(^{13}\text{C})$ абсолютное значение R_{χ} не является существенным.

Алгоритм обработки спектров пропускания включает следующие шаги. Определяется уровень нулевого оптического сигнала и выделяется аналитический участок спектра. Проводится фурье-фильтрация спектра, направленная на уменьшение высокочастотной составляющей амплитудных шумов. В спектре пропускания определяются положения максимумов, ближайших к обоим аналитическим линиям. Через них для каждой линии проводятся прямые (рис.6), которые используются вместо огибающей импульса для нормировки и расчета оптической плотности $\chi_{\text{meas } i}$ в центре линии каждого изотомера. Вычисляется отношение найденных коэффициентов поглощения для $^{13}\text{CO}_2$ и $^{12}\text{CO}_2$, т.е. величина R_{χ} , затем – параметр $\delta(^{13}\text{C})$ для контрольной и базальной газовых смесей, а также искомая разность $\Delta\delta(^{13}\text{C})$. Обработка спектров по описанному алгоритму осуществляется с помощью специальной программы. Время выполнения полного цикла обработки в интерактивном режиме составляет ~ 60 с.

К ошибкам определения ИОУ с помощью ПДЛ может приводить целый ряд факторов, например вариации спектральных свойств исследуемой среды при изменении внешних условий, нестабильность характеристик лазерного излучения, особенности прохождения излучения через аналитическую систему, ограничения системы регистрации, влияние дискретности оцифровки сигналов и обработки спектральной информации, погрешности пробоотбора. Влияние тех из них, которые приводят к систематическим отклонениям, уменьшается при относительных измерениях или может быть учтено за счет введения поправок.

Наиболее существенными являются случайные погрешности. Они обусловлены неконтролируемыми вариациями температуры анализируемой газовой смеси в кювете и модуляциями интенсивности сигнала за счет интерференции лазерного излучения, отраженного оптическими элементами анализатора, в частности нестабильностью таких модуляций во времени. Уменьшение погрешностей достигается за счет стабилизации температуры газа в кювете и соблюдения единого протокола спектральных измерений, а также за счет тщательной юстировки оптической схемы и применения специальных конструктивных решений, уменьшающих вероятность интерференции переотраженных лазерных лучей.

Пробы выдыхаемого воздуха для анализа ИОУ отбираются в герметичные стеклянные контейнеры емкостью 70 мл. При этом используется задержка дыхания, обеспечивающая повышенное относительно нормы содержание CO_2 – около 4–5%. Воздушная смесь из контейнера перемещается с помощью зондов в кювету анализатора. Воспроизводимость данных достигается выполнением определенного протокола наполнения и эвакуации кюветы. Для каждой пробы регистрируются и обрабатываются три спектра пропускания. В общей сложности время анализа одной газовой пробы составляет ~ 6 мин.

Описанный лазерный анализатор был применен для диагностики инфицированности организма бактерией *Helicobacter pylori* (Hr). Наличие этой бактерии в желудочно-кишечном тракте провоцирует гастриты и язвен-

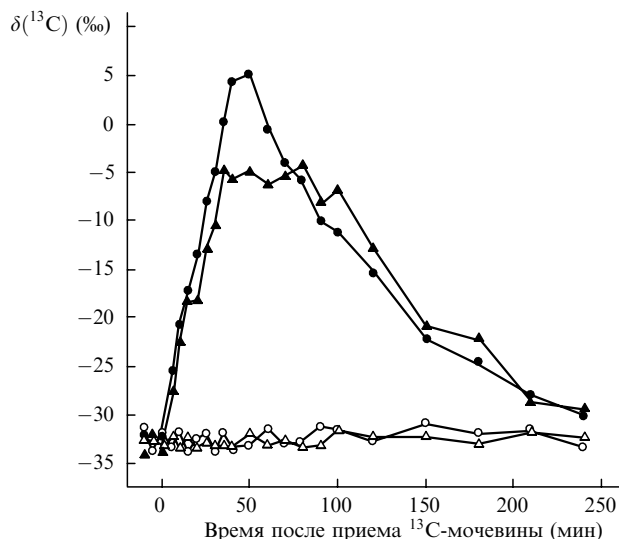


Рис.7. Временные зависимости $\delta(^{13}\text{C})$ в выдыхаемом CO_2 , полученные в результате ^{13}C -УДТ у двух инфицированных (темные точки) и двух неинфицированных (светлые точки) испытуемых.

ную болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки [14, 15]. Для обнаружения Hr в желудочно-кишечном тракте разработан специальный так называемый уреазный дыхательный тест (^{13}C -УДТ), использующий специфическую способность Hr продуцировать фермент уреазу, разлагающий мочевину [14, 16]. ^{13}C -УДТ основан на пероральном приеме водного раствора мочевины, меченой углеродом ^{13}C , и последующем анализе изменений ИОУ в выдыхаемом CO_2 . Наличие Hr в желудочно-кишечном тракте приводит к разложению меченой мочевины и увеличению содержания $^{13}\text{CO}_2$ в выдыхаемом воздухе. На рис.7 показана типичная динамика $\delta(^{13}\text{C})$ в выдыхаемом CO_2 для инфицированных и неинфицированных испытуемых после приема меченой мочевины. Дозировка применяемого раствора мочевины выбиралась в соответствии с протоколом ^{13}C -УДТ [16] так, чтобы максимум получаемой кривой соответствовал размеру колонии исследуемых бактерий. Для практических целей достаточно одной контрольной пробы выдыхаемого воздуха, отбираемой через 30 мин после базальной. Положительной, т.е. свидетельствующей об инфицированности Hr, считается величина $\Delta\delta(^{13}\text{C}) > 3\%$.

На рис.8 показаны результаты лазерного анализа серии ^{13}C -УДТ для 13 испытуемых. Видно, что 6 испытуемых инфицированы. Для положительных тестов указаны значения $\Delta\delta(^{13}\text{C})$. Отметим также слабый уход базового уровня измеряемой величины, связанный с изменением температуры газовых проб. С учетом этого эффекта отклонение базальных данных от их среднего значения не превышает $\pm 1.3\%$ (стандартное отклонение $\sim 0.63\%$). Такое различие значений R_{χ} для базальных проб у разных испытуемых отчасти связано с особенностями диеты. В то же время стандартное отклонение, обусловленное инструментальной ошибкой, в этой серии, по нашим оценкам, составляет $\sim 0.22\%$.

На основе лазерного анализа ИОУ проведено более 600 ^{13}C -УДТ совместно со специалистами Клиники пропедевтики внутренних болезней им. В.Х.Василенко Московской медицинской академии им. М.И.Сеченова. Результаты лазерной диагностики сопоставлялись с данными гастроскопических и морфологических исследова-

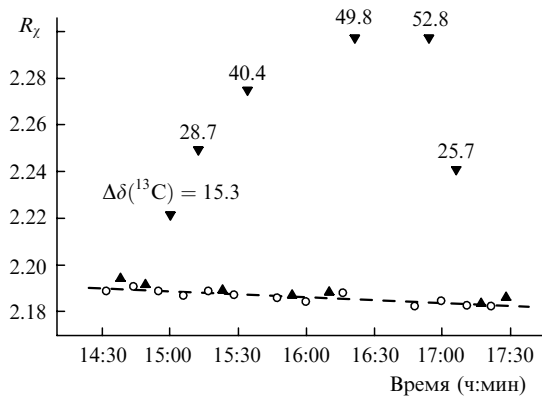


Рис.8. Результаты измерения R_z в базальных (о) и контрольных (▲) пробах выдыхаемого воздуха в ходе цикла тестов для 13 испытуемых. Для положительных тестов указаны значения $\Delta\delta(^{13}\text{C})$.

ний, а также с ^{13}C -УДТ, проводимыми методами масс-спектрометрии в сочетании с газовой хроматографией. Данные наших тестов были использованы клиницистами для определения инфицированности пациентов, подтверждения результатов терапии, направленной на эрадикацию (искоренение) бактерий *Нр*, а также для оценки эффективности различных схем лечения.

Таким образом, в настоящей работе продемонстрирована возможность использования ПДЛ для высокоточного анализа изотопного состава CO_2 выдыхаемого воздуха. Описаны устройство и принципы работы лазерного анализатора ИОУ, алгоритмы обработки спектральных данных и источники основных погрешностей анализа. Приведены результаты клинических испытаний системы, цель которых – диагностика заболеваний желудка и двенадцатиперстной кишки. Разработанный лазерный подход может быть применен для диагностики

других органов пищеварения, также базирующейся на использовании препаратов, меченных с помощью ^{13}C . Кроме того, предложенные принципы могут быть положены в основу анализа стабильных изотопов других элементов, например кислорода (^{18}O) или азота (^{15}N).

Автор признателен Ю.Г.Селиванову за предоставленные для данной работы образцы ПДЛ на основе PbEuSe .

1. Баранов В.Ю., Гришина В.Г., Марченков Н.С., Невмержицкий В.И., Свирчевский Е.Б. *Препринт ИАЭ-6185/14* (М., 2000).
2. *Физические величины, Справочник*. Под ред. И.С.Григорьева, Е.З.Мейлихова (М.: Энергоатомиздат, 1991).
3. Murnick D.E., Peer P.J. *Science*, **263**, 945 (1994).
4. Koletzko S., Haisch M., Seeboth I., Braden B., Hengles K., Koletzko B., Hering P. *Lancet*, **345**, 961 (1996).
5. Cooper D.E., Martinelli R.U., Carlisle C.B., Riris H., Bour D.B., Menna R.J. *Appl. Opt.*, **32**, 6727 (1993).
6. Matthews D.E., Hayes J.M. *Anal. Chem.*, **50**, 1465 (1978).
7. Guilluy R., Billion-Rey F., Pachiaudi C. *Analytica Chimica Acta*, **259**, 193 (1992).
8. Preier H. *Semicond. Sci. Technol.*, **5**, S12 (1990).
9. Stepanov E.V., Zyrianov P.V., Miliaev V.A. *Proc. SPIE Int. Soc. Opt. Eng.*, **3829**, 68 (1999).
10. Chizhevskii E.G., Kopylov V.V., Oskina S.I., Ponurovskii Ya.Ya., Selivanov Yu.G., Stepanov E.V., Trofimov V.T. *Proc. II Intern. Symp. on Tunable Diode Laser Spectroscopy and Its Application* (Moscow, 1998, p. 32).
11. Rothman L.S., Rinsland C.P., Goldman A., Massie S.T., Edwards D.P., Flaud J.-M., Perrin A., Camy-Peyret C., Dana V., Mandin J.-Y., Schroeder J., McCann A., Gamache R.R., Wattson R.B., Yoshino K., Chance K.V., Jucks K.W., Brown L.B., Nemtchinov V., Varanasi P. *J. Quant. Spectr. Rad. Transfer*, **60**, 665 (1998).
12. Степанов Е.В. *Препринт ИОФАН № 3* (М., 2002).
13. Степанов Е.В. *Препринт ИОФАН № 2* (М., 2002).
14. Graham D.Y., Klien P.D., Evans D.J. *Lancet*, **287**, 1443 (1985).
15. Lee A., Megraud F. *Helicobacter Pylori: Techniques for Clinical Diagnostics and Basic Research* (London: Saunders, 1996, p. 176).
16. Megraud F. *Scand. J. Gastroenterol.*, **31**, suppl.215, 57 (1996).