

СПЕКТРОСКОПИЯ ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ

УДК 535.34:539.19

А.И. Надеждинский<sup>1</sup>, Г.Ю. Григорьев<sup>2</sup>, С.Л. Малюгин<sup>2</sup>,  
А.В. Маккавейский<sup>1</sup>, Ш.Ш. Набиев<sup>2</sup>, Д.Б. Ставровский<sup>1</sup>,  
Я.Я. Понуровский<sup>1</sup>, Ю.П. Шаповалов<sup>1</sup>, А.П. Бабичев<sup>2</sup>

Измерение изотопного состава  $^{13}\text{CO}_2/^{12}\text{CO}_2$   
с использованием диодных лазеров ближнего ИК-диапазона

<sup>1</sup> Центр естественно-научных исследований Института общей физики  
им. А.М. Прохорова РАН,

<sup>2</sup> Институт молекулярной физики Российского научного центра  
«Курчатовский институт», г. Москва

Поступила в редакцию 10.06.2005 г.

Разработаны аппаратные и программные средства для экспресс-измерения концентрации  $^{13}\text{CO}_2$  по спектру поглощения  $\text{CO}_2$  в ближнем ИК-диапазоне. Относительная погрешность определения  $d$ -фактора в breath-тесте при 100-кратном накоплении единичных измерений не превышала 0,7%. Для определения абсолютной погрешности измерения изотопического отношения были проведены независимые калибровочные измерения пяти проб  $\text{CO}_2$  с разным изотопным составом с использованием как техники диодной лазерной спектроскопии, так и масс-спектрометрии.

Интерес к изотопу  $^{13}\text{C}$  в наибольшей степени определяется развитием дыхательной диагностики для выявления людей, инфицированных бактерией *Helicobacter pylori* (так называемый «Urea Breath Test»). Бактерия *H. pylori* вызывает гастроэнтерологические заболевания, прежде всего язву желудка. Вкратце суть метода заключается в следующем. Пациент принимает раствор мочевины  $\text{CO}(\text{NH}_2)_2$ , меченой углеродом  $^{13}\text{C}$ . Для *H. pylori* мочевина является пищей, в результате усвоения которой выделяется углекислый газ. Затем  $\text{CO}_2$  через стенки желудка и кровеносную систему попадает в легкие и в выдыхаемый воздух. Измеряя изотопное отношение  $^{13}\text{CO}_2/^{12}\text{CO}_2$  в выдыхаемом воздухе, можно делать вывод об инфицированности пациента бактерией *H. pylori* и о стадии заболевания. После открытия этой бактерии медики сделали существенный шаг в совершенствовании методов лечения гастроэнтерологических заболеваний. Важный вклад в этом направлении сделан именно изотопной диагностикой, позволяющей кроме прочего наблюдать динамику лечения и выбирать подходящий для пациента медикаментозный режим.

В настоящий момент на Западе, и особенно в США, эта методика, получившая название «breath-test»-диагностика, распространяется быстрыми темпами, переходя из стадии исследований к стадии массового обследования пациентов. Определение инфицированности *H. pylori* по измерению отношения  $^{13}\text{CO}_2/^{12}\text{CO}_2$  более предпочтительно по сравнению с измерением концентрации радиоактивного  $^{14}\text{C}$ , поскольку показано абсолютно всем пациентам, включая беременных женщин и грудных детей.

Кроме дыхательного теста на *H. pylori* с использованием меченой мочевины, изотопный дыхательный тест может быть применен для диагностики целого ряда других заболеваний [1]. Соответственно кроме мочевины в качестве активных агентов используются несколько других препаратов, меченных углеродом-13. Но во всех случаях диагностическим показателем является отношение  $^{13}\text{CO}_2/^{12}\text{CO}_2$  в выдыхаемом воздухе.

Идеи использовать измерения изотопных отношений в выдыхаемом воздухе были высказаны еще в начале 50-х гг. XX в. Рассматривались различные возможности применения результатов этих измерений для диагностики функционирования различных органов, прежде всего легких.

Уже в 1969 г. был опубликован обзор австралийского ученого Фоулера [2], в котором анализировалось применение масс-спектрометров для дыхательных тестов. Идея проводить диагностику *H. pylori* с помощью изотопного дыхательного теста была предложена и реализована буквально через два года после открытия этой бактерии [3]. Сразу же начали развиваться методы диагностики, появилось большое число публикаций как в медицинских, так и в физических и химических изданиях [4–9]. Ведущие производители масс-спектрометрического оборудования разработали и пустили в продажу специализированные масс-спектрометры изотопного отношения IRMS для изотопной дыхательной диагностики [10, 11].

Эти приборы обеспечивают высокую точность измерений, однако весьма дороги. По этой причине различные группы исследователей начали разработки

новых приборов, основанных на оптических методах измерений. Еще в 1975 г. Ирвинг [10] предложил бездисперсионную схему измерения изотопного отношения  $^{13}\text{CO}_2/^{12}\text{CO}_2$ . На этом принципе, но с использованием оптоакустических детекторов, построен серийно производимый прибор фирмы «Wagner» [11, 12]. Также серийно производится прибор, основанный на использовании оптогальванического эффекта фирмы «Alimenteric» [13, 14]. Эти приборы несколько дешевле масс-спектрометрических, однако для российского рынка их цена также слишком высока.

Опубликован ряд работ по лазерному методу измерения отношения  $^{13}\text{CO}_2/^{12}\text{CO}_2$  [15–19], в которых во взаимодействии с медиками были получены результаты по внедрению изотопной дыхательной диагностики в практику российских клиник.

С момента появления изотопной дыхательной диагностики возник вопрос о точности и достоверности диагностики. Этим вопросам посвящен ряд работ [20–25]. Проводились также сравнительные измерения оптических и масс-спектрометрических методов [26, 27], показавшие, что все серийные приборы обеспечивают требуемую точность.

Изотопное отношение  $^{13}\text{CO}_2/^{12}\text{CO}_2$  измеряется в выдохе пациента до приема препарата и после некоторого времени действия препарата:

$$\delta = \left( \frac{^{13}\text{C}/^{12}\text{C}_{\text{кон}}}{^{13}\text{C}/^{12}\text{C}_{\text{нач}}} - 1 \right) \cdot 1000 \text{‰} \text{ (промилле)}.$$

Весьма важным является вопрос так называемого уровня отсечки, т.е. того значения  $\delta$ , начиная с которого пациент считается инфицированным. Чаще всего за уровень отсечки принималось значение 5‰. Это значение было установлено в самом начале применения изотопного дыхательного теста и было введено в Европейский стандартный протокол. Однако впоследствии в целом ряде работ было показано (см., например, [20]), что это значение при дозе мочевины от 75 до 100 мг должно быть уменьшено до 3,5‰. В настоящее время это значение считается общепринятым, хотя диапазон 3,5–5‰ многие называют «серой» зоной, где нельзя однозначно сделать вывод об инфицированности пациента *H. pylori*.

Что касается других болезней и диагностических препаратов, то там пока нет однозначно принятого значения  $\delta$ , поскольку этот метод находится в стадии лабораторных исследований и не внедрен в клиническую практику. Уровень отсечки определяет требования к точности измерительных приборов. Для достоверного определения значения  $\delta$  точность измерений должна быть, по крайней мере,  $\delta/3$ , но это с точки зрения физических измерений. На практике принимается, что точность измерений должна быть на уровне 0,5–0,8‰. Специализированные масс-спектрометры имеют точность 0,1–0,2‰. Изготовители оптических ИК-приборов декларируют примерно такую же точность, но реально она несколько хуже и составляет 0,5–0,8‰.

В России, пожалуй, основной сдерживающий фактор распространения изотопного дыхательного теста — это высокая стоимость диагностического обо-

рудования. Стоимость масс-спектрометров и хромато-масс-спектрометров, используемых для этих целей, колеблется в пределах 50–80 тыс. дол. Примерно столько же стоят и приборы с лазерной оптогальванической регистрацией. Немного дешевле инфракрасный прибор с оптоакустической регистрацией.

В связи с этим параллельно работам по созданию в РНЦ «Курчатовский институт» разделительного комплекса «Колонна» для производства изотопа  $^{13}\text{C}$  [28] началась разработка новых методов измерения изотопного отношения  $^{13}\text{CO}_2/^{12}\text{CO}_2$ . Ее задача — найти метод, позволяющий создать прибор, стоимость которого давала бы возможность внедрить изотопную дыхательную диагностику в большом числе российских клиник. Для приобретения опыта налаживания взаимодействия с медиками и проведения сравнительных экспериментов с помощью Минатома были приобретены два хроматомасс-спектрометра фирмы Medichems (Republic of Korea), специально предназначенных для дыхательной диагностики. С помощью этих приборов проводились и проводятся измерения дыхательных тестов совместно с рядом московских клиник и медицинских центров [29–32].

В качестве второго варианта исследовался метод диодной лазерной спектроскопии (ДЛС). Использовались перестраиваемый диодный лазер ( $\lambda = 1,6$  мкм) с распределенной обратной связью и волоконным выводом излучения и многоходовая оптическая кювета с полной длиной оптического пути 42 м. Выбор диапазона 1,6 мкм определялся прежде всего целью — разработать недорогой прибор для изотопной дыхательной диагностики.

В работах [17–19] использовался лазер на селениде свинца, легированном европием  $\text{Pb}_{1-x}\text{Eu}_x\text{Se}$  с центром генерации в районе 4,3 мкм. Этот диапазон совпадает с интенсивной полосой поглощения молекулы  $\text{CO}_2$ . Однако и лазер, и фотоприемник для этого диапазона требуют охлаждения до температур 80–100 К, а, следовательно, криостатов и жидкого азота. Это удорожает систему и ограничивает ее применение, так как не в каждую клинику можно доставлять жидкий азот.

В данной работе впервые разработаны аппаратные и программные средства для экспресс-измерения концентрации  $^{13}\text{CO}_2$  по спектру поглощения  $\text{CO}_2$  в ближнем ИК-диапазоне [33, 34].

Регистрировались линии поглощения R4  $^{12}\text{CO}_2$  и P12  $^{13}\text{CO}_2$ , расположенные в частотном интервале 6232,7–6232,5  $\text{cm}^{-1}$ . Далее измерялось отношение коэффициентов поглощения в этих линиях, по которому рассчитывалось отношение концентраций изотопмеров  $^{13}\text{CO}_2$  и  $^{12}\text{CO}_2$ .

Диодный модуль (ДЛ-модуль) включал в себя диодный лазер (фирма «Anritsu») с распределенной обратной связью и волоконным выводом излучения (длина волны генерации ДЛ 1,6 мкм), терморезистор и термоэлемент Пельтье.

Многоходовая кювета с базой 25 см и общей оптической длиной 42 м имела волоконный ввод излучения. Конструкция кюветы позволяла ее вакуумировать и заполнять исследуемым газом при пониженном давлении.

Фотоприемник (ФП) с предусилителем (ПУ), установленный на кювете, позволял регистрировать выходящее из нее излучение. Интерфейсный модуль, предназначенный для управления ДЛ-модулем и системой регистрации, включал в себя источник тока накачки ДЛ, систему термостабилизации ДЛ, источник питания предусилителя ФП.

Для управления накачкой ДЛ, системами термостабилизации, а также для регистрации сигналов и последующей их обработки в газоанализаторе использовалась плата ввода-вывода NI DAQ PCI-6052E фирмы «National Instruments». Управление процессом измерения осуществлялось программой, функционирующей в среде NI LabView 7.0.

Накачка диодного лазера осуществлялась импульсами трапецевидной формы. Величина импульса тока  $I_{\text{раб}} \sim 80$  мА, длина импульса 0,4–1 мс, частота повторения 1–2 кГц. Сканирование частоты генерации ДЛ ( $\Delta\nu \sim 2$  см<sup>-1</sup>) происходило за счет изменения эффективного показателя преломления активной области лазера в течение импульса тока накачки.

Система термостабилизации позволяла производить плавную перестройку частоты генерации в пределах  $\sim 60$  см<sup>-1</sup> за счет изменения температуры кристалла лазера с помощью термоэлемента Пельтье.

На рис. 1, а приведен модельный спектр пропускания CO<sub>2</sub> в окрестности 1,6 мкм (по базе спектров HITRAN). Верхние кривые представляют собой вклад поглощения <sup>13</sup>CO<sub>2</sub> для естественного содержания изотопов. Здесь же приведена выбранная спектральная область и указаны аналитические спектральные линии двух изотопов углекислого газа. Аналитические спектральные линии выбирались таким образом, чтобы температура газа в кювете практически не влияла на результат измерений. Поэтому выбирались линии с одинаковой температурной зависимостью интегрального сечения поглощения (рис. 1, б). Были выбраны линии R4 для <sup>12</sup>CO<sub>2</sub> и P12 для <sup>13</sup>CO<sub>2</sub>.

На рис. 1, в приведен спектр поглощения CO<sub>2</sub> в аналитической спектральной области, полученный в данной работе при измерении изотопного состава CO<sub>2</sub> в воздухе, выдыхаемом человеком. Давление пробы воздуха в кювете составляло 30 торр. Для выбранных экспериментальных условий амплитуда коэффициента поглощения в сильной линии, соответствующей основному изотопу, составляет примерно 0,024, а для слабой линии она находится на уровне 0,0006.

Принимая во внимание требуемую точность измерений изотопного состава  $\sim 0,5\%$ , приходим к выводу, что необходимая точность измерения поглощения в данном эксперименте должна быть не хуже  $3 \cdot 10^{-6}$ . В выбранном частотном диапазоне сечение поглощения <sup>13</sup>CO<sub>2</sub> в 46 раз слабее основного. С учетом этого факта методика определения изотопного состава выдыхаемого пациентом воздуха в случае ДЛС включает пять основных этапов. Схематически они показаны на рис. 2.

1–2. Регистрация и нормализация спектра. Производятся вычисление коэффициента поглощения и линеаризация частотной шкалы. В нашем случае ДЛ с распределенной обратной связью частотная шкала с достаточной степенью точности описывается

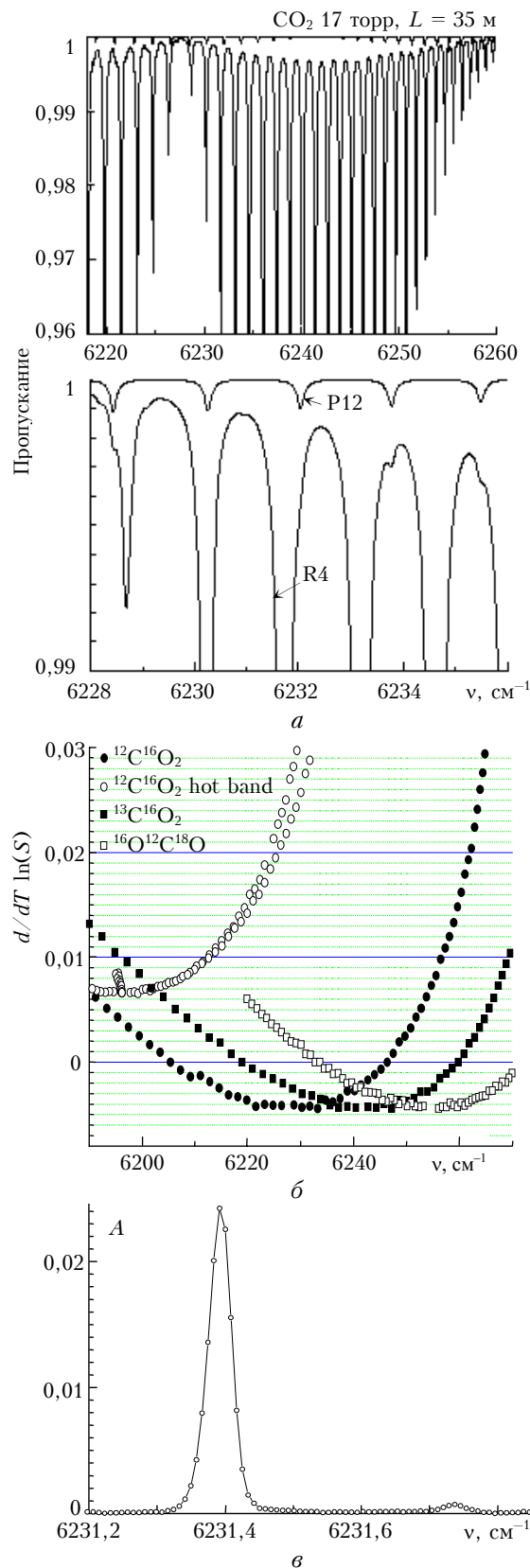


Рис. 1. Модельный спектр пропускания <sup>13</sup>CO<sub>2</sub>, <sup>12</sup>CO<sub>2</sub> (HITRAN) (а), коэффициент относительной температурной зависимости интегрального коэффициента поглощения спектральных линий (б) и спектр поглощения CO<sub>2</sub> в аналитической спектральной области (в)

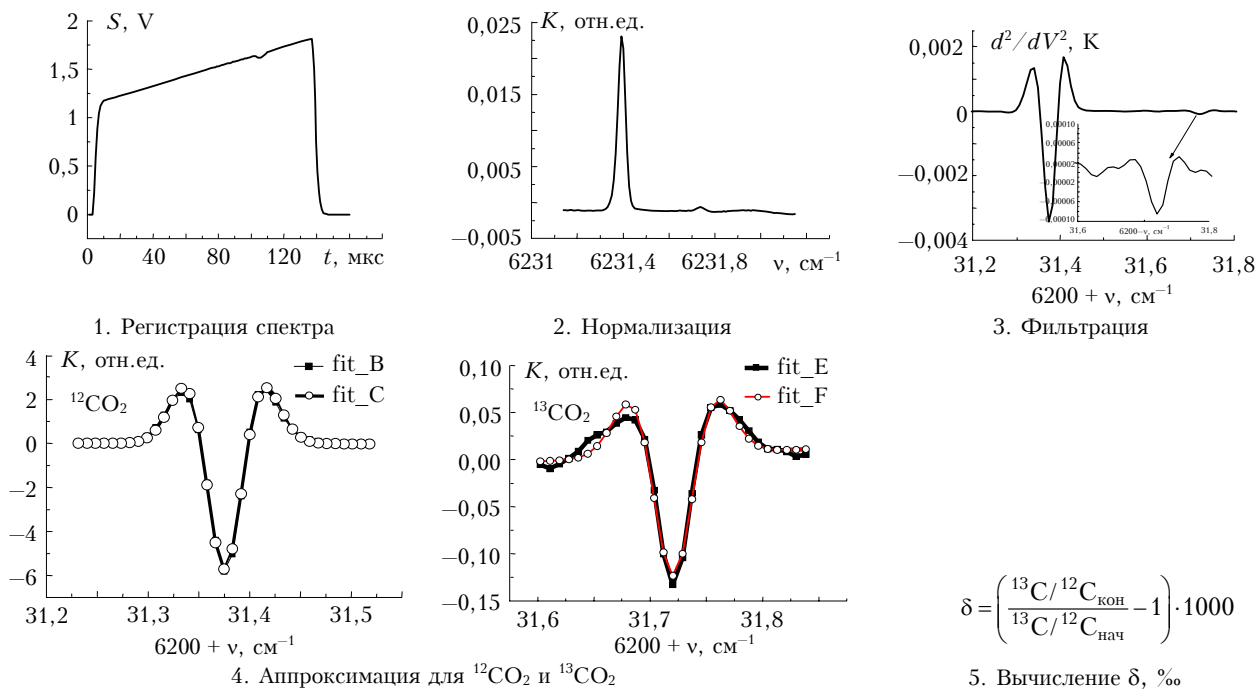


Рис. 2. Основные этапы методики определения величины  $\delta$

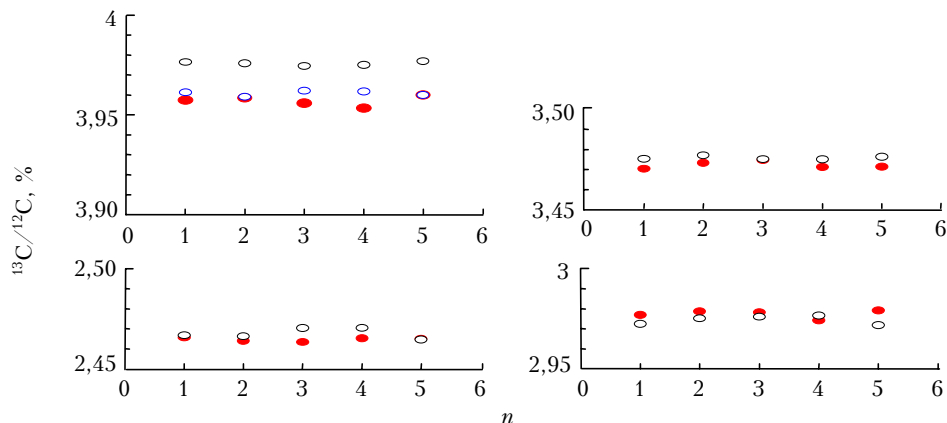


Рис. 3. Результаты независимых измерений изотопного состава одного и того же образца углекислого газа, полученные с помощью ДЛ. Каждая точка соответствует реализации одного измерения

линейной функцией, где в качестве аргумента используется форма импульса тока накачки.

3. Фильтрация спектра. Фильтрация производится с использованием кросскорреляционных функций, а также фильтра Батерворда 2-го порядка.

4. Аппроксимация спектра. Она осуществляется второй производной доплеровского контура и линейной функцией.

5. Вычисление значения  $\delta$ . Находятся отношение  $R$  интегральных коэффициентов поглощения  $^{13}\text{CO}_2/^{12}\text{CO}_2$  и значение  $\delta = (R/R_0 - 1) \cdot 1000\text{‰}$ .

Программа, написанная в среде графического программирования LabWIEV, позволяла в режиме реального времени управлять процессом измерения и вычислять  $\delta$ . Время единичного измерения  $\delta$  составляло не более 0,2 с. При 100-кратном накоплении и усреднении результатов единичных измерений относительная погрешность  $\delta$  не превышала 0,7‰, что является приемлемым для клинической практики.

Калибровка прибора при измерении  $R$  основана на значениях интегральных сечений поглощения, взятых из спектральной базы данных HITRAN-2004. Для оценки систематической погрешности при проведении измерений было изготовлено пять образцов углекислого газа различного изотопного состава. Содержание изотопов углерода в этих образцах было предварительно измерено на масс-спектрометре. Результаты измерений, проведенных на ДЛ-газоанализаторе, приведены на рис. 3, а данные, полученные с помощью ДЛ-газоанализатора и масс-спектрометра, представлены в таблице (усредненные значения).

| № пробы   | 15   | 5    | 25   | 3    | 1    |
|---|------|------|------|------|------|
| $^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$ , %, ДЛС              | 3,97 | 3,47 | 2,46 | 2,97 | 1,08 |
| $^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$ , %, масс-спектрометр | 3,97 | 3,48 | 2,54 | 2,94 | 1,10 |

Статистический анализ приведенных данных позволяет оценить систематическую ошибку по раз-

ным циклам измерений одной и той же пробы, которая не превышала 1,2%. Для настоящей методики измерений она обусловлена погрешностью определения давления газовой смеси, составлявшей 0,5 торр. Однако при определении значения  $\delta$  систематическая ошибка частично компенсируется, и тогда, как уже говорилось, относительная погрешность  $\delta$  не превышает 0,7%. Таким образом, в данной работе разработаны аппаратные и программные средства для экспресс-измерения концентрации  $^{13}\text{CO}_2$  по спектру поглощения  $\text{CO}_2$  в ближнем ИК-диапазоне. Были проведены сравнительные тесты пациентов на макете ДЛ-газоанализатора и на приборе HeliView.

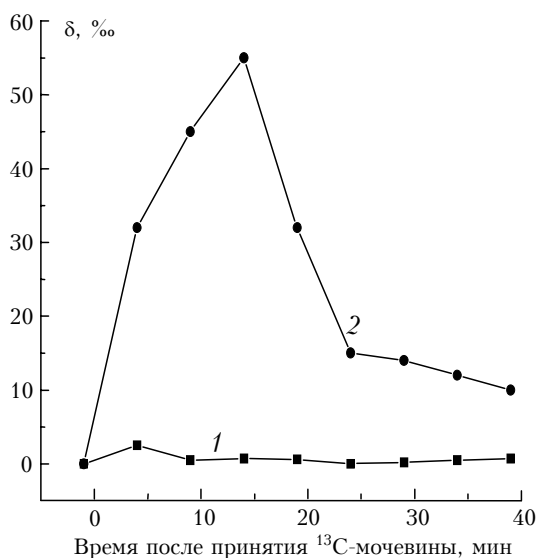


Рис. 4. Изотопный дыхательный тест. Образец записи: 1 – неинфицированный, 2 – инфицированный пациент

На рис. 4 приведены значения  $\delta$  в зависимости от времени для инфицированного и неинфицированного пациентов. Лабораторный макет ДЛ-газоанализатора может стать основой для разработки серийного анализатора для изотопной дыхательной диагностики.

1. Гришина В.Г., Невмержицкий В.И., Свищевский Е.Б. Изотопный тест дыхания // Изотопы. Свойства, получение, применение / Под. ред. В.Ю. Баранова. М.: Физматлит, 2005. Т. 2. С. 311.
2. Fowler K.T. The Respiratory Mass Spectrometer // Phys. Med. Biol. 1969. V. 14. N 2. P. 185–199.
3. Graham D.Y., Klein P.D., Evans D.J., Jr., et al. Campylobacter pylori detected noninvasively by  $^{13}\text{C}$ -urea breath test // The Lancet. 1987. V. 343. P. 1174–1177.
4. Logan R.P.H., Dill S., Bauer F.E., et al. The European  $^{13}\text{C}$ -urea breath test for the detection of Helicobacter pylori // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. 1991. V. 3. P. 915–921.
5. Guilluy R., Billion-Rey F., Pachiaudi C. et al. On-line purification and carbon-13 isotopic analysis of carbon dioxide in breath: evaluation of on-line gas chromatography-isotope ratio mass spectrometry // Anal. chim. acta. 1992. V. 259. P. 193–202.
6. Braden B., Haisch M., Duan L.P. et al. Clinically feasible stable isotope technique at a reasonable price: analysis of  $^{13}\text{CO}_2$ : $^{12}\text{CO}_2$ -abundance in breath samples with a new isotope selective nondispersive infrared spectrometer // Z. Gastroenterol. 1994. V. 32. P. 675–678.

7. Koletzko S., Haisch M., Seeboth I., Braden B., Hengels K., Koletzko B., Hering P. Isotope-selective non-dispersive infrared spectrometry for detection of Helicobacter pylori infection with  $^{13}\text{C}$ -urea breath test // The Lancet. 1995. V. 345. P. 961–962.
8. Caïm Europa Scientific: <http://www.europa-uk.com>
9. Прибор HeliView, rep. Korea, <http://www.medicchems.com>
10. Irving C.S. Measurement of  $^{13}\text{CO}_2$ / $^{12}\text{CO}_2$  abundance by nondispersive infrared heterodyne ratiometry as an alternative to gas isotope ratio mass spectrometry // Anal. Chem. 1975. V. 5S. P. 2172–2175.
11. Braden B., Schäfer F., Caspary W.F., Lembcke B. Non-dispersive isotope-selective infrared spectroscopy: a new analytical method for  $^{13}\text{C}$ -urea breath tests // Scand. J. Gastroenterol. 1996. V. 31. P. 442–445.
12. Серийный оптоакустический прибор фирмы «Wagner», <http://www.wagner-bremen.de/>
13. Murnick D.E., Peer B.J. Laser-based analysis of carbon isotope ratios // Science. 1994. V. 263. P. 945–947.
14. Schuman R., Rigas B., Prada A., Minoli G. Diagnosis of H. pylori infection by the LARA™ system. Towards a simplified breath test // Gastroenterol. 1995. V. 108. P. A961.
15. Crosson E.R., Ricci K.N., Richman B.A., Chilese F.C., Owano T.G., Provencal R.A., Todd M.W., Glasser J., Kachanov A.A., Paldus B.A., Spence T.G., Zare R.N. Stable isotope ratios using cavity ring-down spectroscopy: determination of  $^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$  for carbon dioxide in human breath // Anal. Chem. 2002. V. 74. N 9. P. 2003–2007.
16. Cooper D.E., Martinelli R.U., Carlisle C.B., Riris H., Bour D.B. and Menna R.J. Measurement of  $^{12}\text{CO}_2$ / $^{13}\text{CO}_2$  ratios for medical diagnostics with 1.6  $\mu\text{m}$  distributed feedback semiconductor diode lasers // Appl. Opt. 1993. V. 32. P. 6727–6731.
17. Степанов Е.В. Лазерный анализ изотопического отношения углерода  $^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$  в  $\text{CO}_2$  выдыхаемого воздуха // Квант. электрон. 2002. Т. 32. № 11. С. 981–986.
18. Степанов Е.В. Лазерная спектроскопия и анализ микрокомпонентов выдыхаемого воздуха: Автореф. дис... докт. физ.-мат. наук. М.: Институт общей физики РАН, 2003. 41 с.
19. Степанов Е.В., Милев В.А., Селиванов Ю.Г. Лазерная ортомолькулярная медицинская диагностика // Успехи физ. наук. 2000. Т. 170. № 4. С. 458–462.
20. Johnston B.J., Levi S., Johnson P.G. Cut-off point for  $^{13}\text{C}$ -urea breath test [abstract] // Gut. 1996. V. 39 (suppl. 2). P. A122.
21. Stellaard F., Geypens B. European interlaboratory comparison of breath  $^{13}\text{CO}_2$  analysis // Gut. 1998. V. 43. P. 2–6.
22. Mion F., Rosner G., Rousseau M. et al.  $^{13}\text{C}$ -urea breath test for Helicobacter pylori: cut off point determination by cluster analysis // Clin. Sci. 1997. V. 93. P. 3–6.
23. Zagari R.M., Pozzato P., Bazzoli F. et al. // A comparative trial to optimize the protocol of the  $^{13}\text{C}$  urea breath test for the diagnosis of Helicobacter pylori infection // Digestion. 1998. V. 59 (suppl. 3). P. 461.
24. Mansfield C.D., Rutt H.N. A quantitative evaluation of spurious results in the infrared spectroscopic measurement of  $\text{CO}_2$  isotope ratios // Phys. Med. Biol. 2002. V. 47. P. 689–696.
25. Working Party of the European Helicobacter pylori Study Group. Guidelines for clinical trials in Helicobacter pylori infection // Gut. 1997. V. 41 (suppl. 2). P. 1–23.
26. Savarino V., Vaira D., Dulbecco P. et al. Comparison of laser assisted ratio analyser (LARA) and isotope ratio

- mass spectrometry (IRMS) for  $^{13}\text{C}$ -urea breath test (UBT) // Gut. 1998. V. 43 (suppl 2). P. A50.
27. *Ohara S., Kato M., Asaka M., Toyota T.* The UbiT-100  $^{13}\text{CO}_2$  infrared analyser: comparison between infrared spectrometric analysis and mass spectrometric analysis // Helicobacter. 1998. V. 3. P. 49–53.
28. *Бабичев А.П., Гнидой И.П., Григорьев Г.Ю., Дыма К.А., Дятлов А.А., Керсновский Д.А., Комиссарова Н.В., Степанов В.В., Устинов А.Л., Полевой А.С.* // Комплекс для разделения изотопов углерода методом криогенной ректификации  $\text{CO}$ : Сб. докл. на 7-й Всерос. конф. «Физико-химические процессы при селекции атомов и молекул». М.: ЦНИИАтоминформ, 2002. С. 290.
29. *Щербатов П.Л., Балаболкин И.И., Невмержицкий В.И., Цой Е.А., Баранов В.Ю., Григорьев Г.Ю., Гришина В.Г., Сенченков С.А., Левченко С.Г.* Определение Helicobacter pylori по изменению изотопного отношения  $^{12}\text{C}/^{13}\text{C}$  в выдыхаемом воздухе // Тез. VII Конгресса педиатров России. М., 2002. С. 349.
30. *Григорьев Г.Ю., Сысоев А.А.* Перспективы применения времяпролетной масс-спектрометрии с мембранной сепарацией в ранней диагностике язвенных заболеваний: Сб. научн. трудов МИФИ. М., 2000. Т. 8. С. 44.
31. *Grigoriev G., Sysoev A.* Fast determination of isotopic composition in carbon dioxide by membrane inlet TOF mass spectrometry // Abstr. 15<sup>th</sup> International Mass Spectrometry Conference. Barcelona. Spain. 2000. P. 73.
32. *Григорьев Г.Ю., Сысоев А.А.* Времяпролетная масс-спектрометрия — новое средство диагностики язвенных заболеваний методом дыхательных тестов // Сб. докл. на 5-й Всерос. конф. «Физико-химические процессы при селекции атомов и молекул». М.: ЦНИИАтоминформ, 2000. С. 205.
33. *Бабичев А., Григорьев Г.Ю., Малюгин С., Набиев Ш., Надеждинский А., Понуровский Я., Ставровский Д.* Измерение изотопического состава  $^{12}\text{CO}_2/^{13}\text{CO}_2$  с использованием техники TDLS // Тез. докл. IX Всерос. конф. «Физико-химические процессы при селекции атомов и молекул». Звенигород, 2004. С. 64.
34. *Надеждинский А.И., Понуровский Я.Я., Ставровский Д.Б., Григорьев Г.Ю., Набиев Ш.Ш.* Измерение изотопического состава  $\text{CO}_2$  и  $\text{H}_2\text{O}$  с использованием диодных лазеров ближнего ИК-диапазона // Тез. докл. Всерос. конф. по аналитической химии «Аналитика России». М., 2004. С. 116.

*A.I. Nadezhdinskii, G.Yu. Grigoriev, S.L. Malyugin, A.V. Makkaveiskii, Sh.Sh. Nabiev, D.B. Stavrovskii, Ya.Ya. Ponurovskii, Yu.P. Shapovalov, A.P. Babichev.* **Measurements of the  $^{13}\text{CO}_2/^{12}\text{CO}_2$  isotope composition using the near IR diode lasers.**

The paper reports on the development of equipment and software for rapid measurements of  $^{13}\text{CO}_2$  concentration from the  $\text{CO}_2$  absorption spectrum in the near-infrared range. The relative error of the  $d$ -factor definition in the breath-test on 100-fold accumulation of single measurements was within 0.7%. To determine the absolute error of isotopic ratio measurements, we have conducted independent calibrating measurements of five  $\text{CO}_2$  samples with different isotope compositions using both DLS equipment and mass-spectrometers.