

09

## Возможность применения квантово-каскадных лазеров для терагерцевой абсорбционной спектроскопии образцов биологического происхождения

© В.Л. Вакс<sup>1,2</sup>, В.А. Анфертьев<sup>1,2</sup>, Е.Г. Домрачева<sup>1</sup>, В.И. Гавриленко<sup>1,2</sup>, М.Б. Черняева<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Институт физики микроструктур РАН, Нижний Новгород, Россия

<sup>2</sup> ФТИ им. А.Ф. Иоффе, Санкт-Петербург, Россия

E-mail: elena@ipm.sci-nnov.ru

Поступило в Редакцию 6 октября 2025 г.

В окончательной редакции 9 декабря 2025 г.

Принято к публикации 9 декабря 2025 г.

Продвижение газовой спектроскопии высокого разрешения в терагерцевый диапазон связывается с развитием перестраиваемых высокостабильных источников излучения, в частности квантово-каскадных лазеров. Представлены результаты изучения возможности применения квантово-каскадного лазера (3.8 THz) для исследования смеси паров и продуктов термоллиза биологической жидкости (мочи). Приведены примеры измерения линий воды и изоциановой кислоты, попадающих в диапазон перестройки квантово-каскадного лазера. Представленные результаты показывают перспективность применения квантово-каскадного лазера при создании линейки лазеров для исследования биологических образцов.

**Ключевые слова:** квантово-каскадный лазер, спектроскопия высокого разрешения, линия поглощения, метаболит-маркер.

DOI: 10.61011/PJTF.2026.08.62674.20518

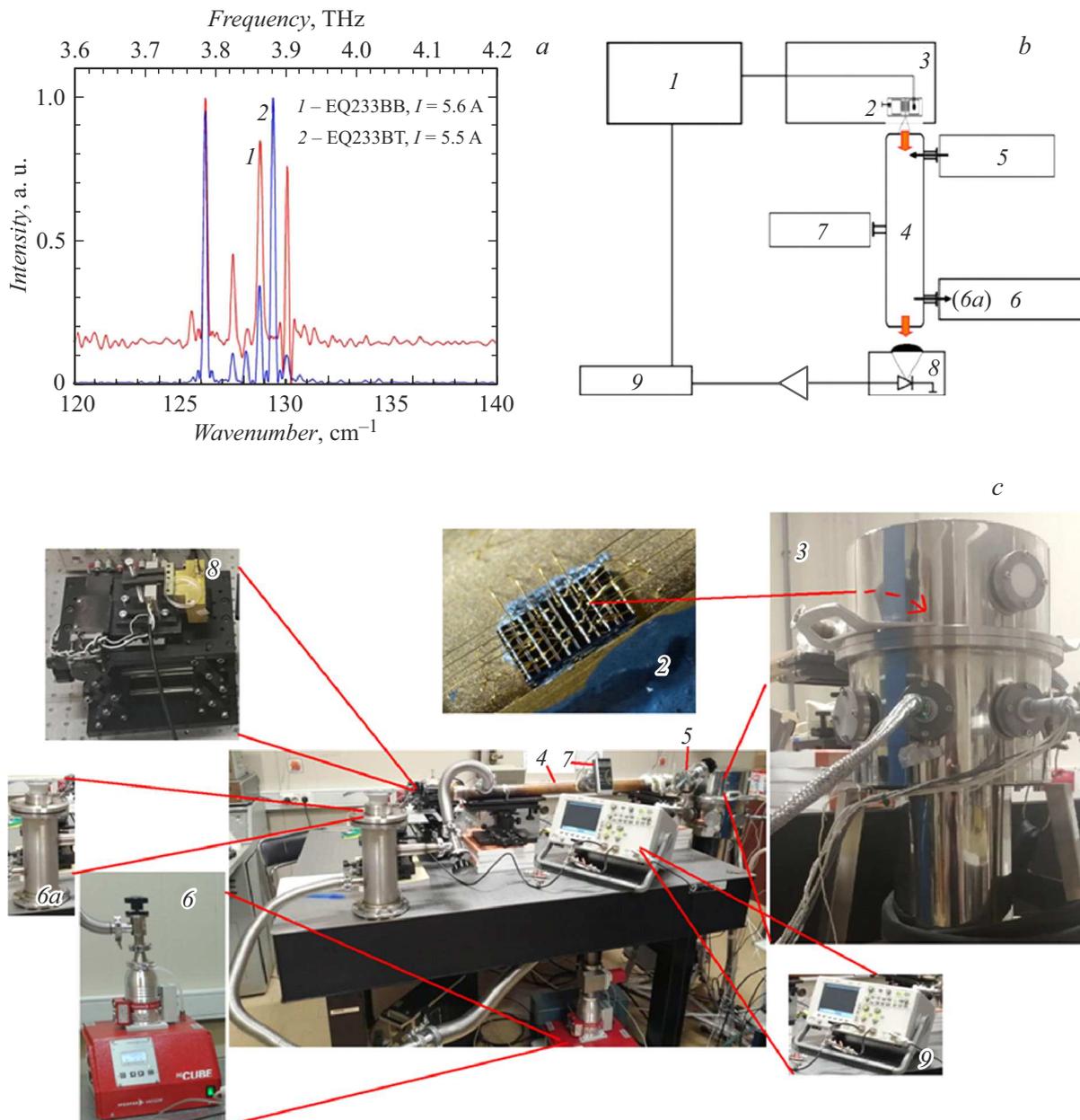
В настоящее время в связи с особенностями излучения терагерцевого (THz) диапазона и его взаимодействия с веществами растет число публикаций, связанных с применением THz-излучения в биологии и медицине, которые преимущественно посвящены спектроскопии THz-диапазона во временной области (THz time-domain spectroscopy) [1], а также созданию систем THz-имиджинга и их применению для визуализации патологически измененных тканей [2,3]. Однако для диагностических целей перспективным является метаболический подход [4] с выявлением в спектре исследуемого биологического образца характерных линий поглощения метаболитов-маркеров патологических состояний. Такой подход разрабатывается в ИФМ РАН с использованием методов нестационарной терагерцевой газовой спектроскопии и успешно применяется, в частности, в низкочастотной части THz-диапазона для исследования биологических жидкостей (мочи, крови), тканей (новообразований органов) и др. [5]. В более высокочастотной области о результатах спектроскопических исследований биологических жидкостей (в том числе мочи) в литературе не сообщается.

Линии вращательного спектра поглощения веществ лежат в частотном диапазоне, перекрывающем области от единиц GHz до нескольких THz, и имеют разные интенсивности в разных его частях. Например, для изоциановой кислоты в 2-миллиметровом диапазоне интегральные интенсивности линий поглощения находятся на уровне  $10^{-3.0279} - 10^{-5.3043} \text{ nm}^2 \cdot \text{MHz}$  (131–164 GHz), при повышении частоты интегральные интенсивности возрастают и достигают максимума в

THz-диапазоне  $10^{-0.9283} - 10^{-1.7203} \text{ nm}^2 \cdot \text{MHz}$  (вблизи 2.623–2.667 THz) [6,7], поэтому для обнаружения отдельных соединений переход в терагерцевый частотный диапазон позволит повысить чувствительность обнаружения веществ в исследуемых газовых смесях.

Для перехода в более высокочастотную область и использования методов спектроскопии высокого разрешения необходимы узкополосные перестраиваемые источники излучения. Перспективными источниками излучения THz-диапазона являются квантово-каскадные лазеры (ККЛ) [8]. ККЛ представляют собой униполярные полупроводниковые лазеры, основанные на межподзонных оптических переходах в гетероструктурах. Они могут работать как в непрерывном, так и в импульсном режиме и обеспечивают достаточно высокую мощность, требуемую для приложений, где могут быть использованы такие источники (например, спектроскопия и ее применение в различных областях: медицина, биология, THz-имиджинг, беспроводная связь и т. д.). В инфракрасном диапазоне ККЛ работают при комнатной температуре и используются в качестве источников излучения для медико-биологических исследований (например, при исследованиях выдыхаемого воздуха пациентов с социально-значимыми заболеваниями: сахарный диабет первого типа, пневмония, астма) [9]. В THz-диапазоне ККЛ работают при криогенном охлаждении, поэтому спектроскопические исследования с источниками излучения на их основе являются более сложными и развиваются гораздо медленнее [10].

Цель настоящей работы состоит в исследовании возможности применения терагерцевого ККЛ в качестве



**Рис. 1.** *a* — спектры излучения двух образцов ККЛ, *b* — блок-схема спектроскопической установки на основе терагерцевого ККЛ (вертикальные стрелки — THz-излучение, черные горизонтальные стрелки — напуск и откачка исследуемой газовой смеси), *c* — фотография спектроскопической установки с отдельными блоками. 1 — импульсный источник питания, 2 — ККЛ, 3 — криорефрижератор, 4 — измерительная ячейка, 5 — система напуска газовой смеси, 6 — откачная станция Pfeiffer HiCube 80 Evco с азотной ловушкой (6a), 7 — датчик давления, 8 — детектор на диоде Шоттки, 9 — осциллограф.

источника излучения для изучения биологической жидкости (мочи).

В качестве источника излучения был использован импульсный ККЛ с резонансно-фононным дизайном на основе трех квантовых ям в периоде гетероструктуры [11]. Из выращенной методом молекулярно-пучковой эпитаксии гетероструктуры с толщиной активной области около  $10 \mu\text{m}$  были спроектированы лазерные полоски шириной  $172 \mu\text{m}$  и длиной  $2 \text{mm}$  с волноводом типа „surface plasmon“ [8] и резонатором Фабри–Перо

на сколах. Частотные характеристики исследовались в работе [12] с помощью высокочастотного резонатора Фабри–Перо. Все измерения проводились при  $T = 10 \text{K}$ .

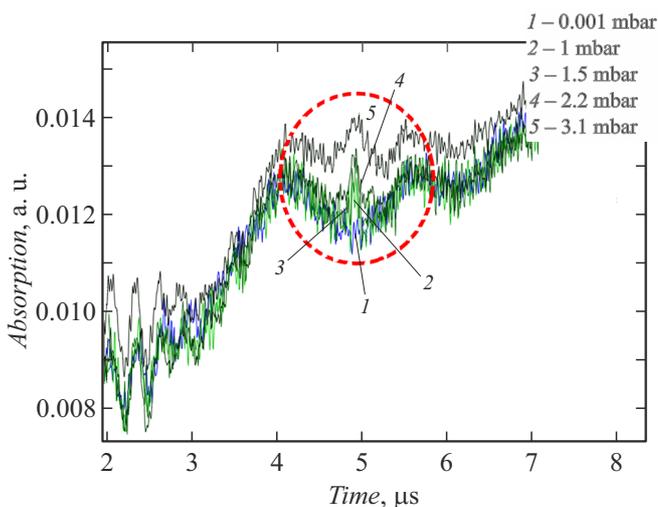
На рис. 1, *a* представлены типичные спектры излучения двух образцов ККЛ, сделанных в едином технологическом процессе на одной подложке, в которых присутствуют линии, соответствующие нескольким продольным модам резонатора Фабри–Перо лазера вблизи  $3.8 \text{THz}$ . Поскольку лазер работает на диагональных оптических переходах между уровнями размерного кван-

тования в соседних квантовых ямах, частоты генерации используемого ККЛ могут слегка подстраиваться под линию поглощения исследуемого газа путем изменения прикладываемого напряжения/тока ККЛ вследствие известного эффекта „затягивания“ частоты мод [13]. В течение импульса скорость перестройки частоты мод составляет около  $500 \text{ MHz}/\mu\text{s}$  [12], что позволяет свипировать частоту излучения при проходе одной из мод через линию поглощения исследуемого газа.

Поскольку ККЛ имеет много частотных областей работы (рис. 1, *a*), перед проведением измерений он был охарактеризован с использованием стенда, разработанного ранее в ИФМ РАН [14]. Было установлено, что в заданных условиях частота излучения лазера лежит в области  $3.80 \text{ THz}$ .

Далее был создан лабораторный макет установки для проведения спектроскопических измерений многокомпонентных газовых смесей биологического происхождения (выдыхаемого воздуха и паров биологических жидкостей) (рис. 1, *b, c*). ККЛ располагается на плите оптического криостата замкнутого цикла (гелиевый рефрижератор типа Гиффорда–Мак-Магона), измерения проводились при температуре криостата  $10 \text{ K}$ . В качестве детектора использовался диод Шоттки [11]. Длительность импульсов излучения ККЛ составляла около  $7.5 \mu\text{s}$  при частоте повторения  $1 \text{ kHz}$ .

Тестовые измерения были проведены на примере линии поглощения паров воды частотой  $3.7983 \text{ THz}$  (с центральной частотой в соответствии с каталогами [7]  $f_{cat} = 3\,798\,281.638 \text{ MHz}$ ). Результаты тестовых измерений линии воды на частоте  $3.7983 \text{ THz}$  для различных давлений ( $0.001$ – $3.1 \text{ mbar}$ ) представлены на рис. 2. Предварительно ячейка откачивалась с помощью вакуумного насоса Pfeiffer HiCube 80 Eco до давления  $10^{-4} \text{ mbar}$ , после чего в нее напускались пары воды до различных давлений. Чтобы избежать попадания избыточного коли-



**Рис. 2.** Тестовые измерения линии воды на частоте с центральной частотой  $3.7983 \text{ THz}$  для различных давлений в измерительной ячейке.

чества паров воды в насос, между ячейкой и насосом ставилась азотная ловушка (рис. 1). На детекторе в режиме прямого детектирования записывается прошедший через ячейку с исследуемым газом сигнал за время длительности импульса, что обеспечивает перекрытие соответствующей частотной области, в которой происходит взаимодействие с молекулами, если сюда попадают их линии поглощения. Фактически за время импульса происходит перестройка по частоте, но, поскольку она сильно неравномерна, ось абсцисс оставлена во временной области.

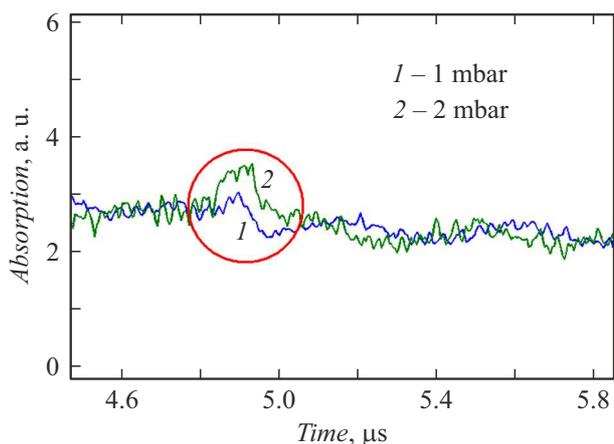
Чувствительность лабораторного макета спектрометра позволяет детектировать газы при их давлении не менее  $1 \text{ mbar}$ .

Для исследования биологических образцов применялась методика пробоподготовки, разработанная ранее и успешно применяемая при измерениях в 2-миллиметровом диапазоне, подразумевающая криогенное обезвоживание образца и последующий нагрев остатка с напуском паров и продуктов терморазложения остатка в измерительную ячейку [15].

Проведены тестовые измерения паров биологических жидкостей (мочи). По предварительным измерениям паров и продуктов термического разложения мочи, проведенным в 2-миллиметровом диапазоне длин волн на спектрометре с быстрым свипированием по частоте с источником излучения на лампе обратной волны ( $118$ – $175 \text{ GHz}$ ) [16], были выявлены характерные вещества, содержащиеся в образцах мочи в условиях нагрева при рабочем давлении в области  $0.05$ – $0.1 \text{ mbar}$ . В любом образце мочи (условно здоровых добровольцев, пациентов с аденомой, пациентов с раком простаты) регистрируются линии изоциановой кислоты ( $\text{HNCO}$ ). Спектр  $\text{HNCO}$  известен и приведен в каталогах [6,7], причем линии, указанные в [6] и фактически регистрируемые спектрометром 2-миллиметрового диапазона, представляют собой огибающие серий линий, приведенных в [7], лежащих ближе, чем позволяет разрешение нестационарного спектрометра с высоким разрешением при рабочем давлении и комнатной температуре, из-за уширения линий вследствие давления исследуемой газовой смеси в измерительной ячейке и доплеровского уширения.

В диапазон перестройки ККЛ попадает линия поглощения  $\text{HNCO}$ . Пример записи линии поглощения  $\text{HNCO}$  вблизи  $3.802 \text{ THz}$  (со следующими спектроскопическими характеристиками: центральная частота в соответствии с каталогами  $f_{cat} = 3\,802\,074.9669 \text{ MHz}$ ,  $\lg I = -1.2609$ , где  $I [\text{nm}^2 \cdot \text{MHz}]$  — интегральная интенсивность линии, для перехода, характеризующегося квантовыми числами  $20, 3, 18 \leftarrow 21, 2, 19$  [6]) в смеси паров и продуктов терморазложения мочи условно здорового добровольца приведен на рис. 3.

Зарегистрировав представленные выше две линии поглощения для воды и изоциановой кислоты и зная спектры поглощения этих веществ в  $\text{THz}$ -диапазоне из



**Рис. 3.** Участок спектра с линией поглощения HNCO с центральной частотой, полученной в эксперименте,  $f_{exp} = 3.802$  THz в смеси паров и продуктов терморазложения мочи для давления в ячейке 1 и 2 mbar.

каталогов, а также зная примерные границы перестройки ККЛ, можно независимо от измерений со стендом (измерительным резонатором) подтвердить границы перестройки ККЛ.

На основе результатов проведенных спектроскопических исследований можно сделать вывод о возможности детектирования линий поглощения веществ, лежащих в диапазоне перестройки ККЛ, в частности отдельных биологически значимых молекул, которые входят в состав паров и продуктов термического разложения биологических жидкостей (мочи). В дальнейшем такой подход может быть использован для детектирования молекул, имеющих спектральные линии на данном участке THz-диапазона, в том числе в образцах биологического происхождения. И хотя перестройка отдельного ККЛ невелика ( $\pm 2$  GHz для исследуемого образца ККЛ), но область генерации ККЛ определяется дизайном гетероструктуры ККЛ (толщинами слоев гетероструктуры), и может быть создана линейка ККЛ, работающих в диапазонах, содержащих линии поглощения значимых метаболитов-маркеров.

Представленные результаты показывают перспективность применения ККЛ для исследования паров и продуктов термического разложения образцов биологического происхождения, что демонстрирует возможности использования данного подхода для медицинских приложений.

### Финансирование работы

Исследование характеристик ККЛ выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 21-72-30020-П (<https://rscf.ru/project/21-72-30020/>), исследование паров и продуктов термического разложения образцов биологического происхождения с использованием ККЛ проведено в рамках научной программы Национального

центра физики и математики (проект „Физика высоких плотностей энергии. Этап 2023–2025“).

### Соблюдение этических стандартов

Все процедуры, выполненные в исследовании с участием людей, соответствуют этическим стандартам институционального и/или национального комитета по исследовательской этике и Хельсинкской декларации 1964 г. и ее последующим изменениям или сопоставимым нормам этики. От каждого из включенных в исследование участников было получено информированное добровольное согласие.

### Конфликт интересов

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

### Список литературы

- [1] А.А. Ангелуц, А.В. Балакин, М.Г. Евдокимов, М.Н. Есаулков, М.М. Назаров, И.А. Ожередов, Д.А. Сапожников, П.М. Солянкин, О.П. Черкасова, А.П. Шкуринов, Квантовая электроника, **44** (7), 614 (2014). [A.A. Angeluts, A.V. Balakin, M.G. Evdokimov, M.N. Esaulkov, M.M. Nazarov, I.A. Ozheredov, D.A. Sapozhnikov, P.M. Solyankin, O.P. Cherkasova, A.P. Shkurinov, Quantum Electron., **44** (7), 614 (2014). DOI: 10.1070/QE2014v044n07ABEH015565].
- [2] T. Amini, F. Jahangiri, Z. Ameri, M.A. Hemmatian, J. Lasers Med. Sci., **12**, e92 (2021). DOI: 10.34172/jlms.2021.92
- [3] M. Wan, J.J. Healy, J.T. Sheridan, Opt. Laser Technol., **122**, 105859 (2020). DOI: 10.1016/j.optlastec.2019.105859
- [4] D.S. Wishart, Y.D. Feunang, A. Marcu, A.Ch. Guo, K. Liang, R.V. Fresno, T. Sajed, D. Johnson, C. Li, N. Karu, Z. Sayeeda, E. Lo, N. Assempour, M. Berjanskii, S. Singhal, D. Arndt, Y. Liang, H. Badran, J. Grant, A. Serra-Cayuela, Y. Liu, R. Mandal, V. Neveu, A. Pon, C. Knox, M. Wilson, C. Manach, A. Scalbert, Nucl. Acids Res., **46** (D1), D608 (2018). DOI: 10.1093/nar/gkx1089
- [5] В.Л. Вакс, Е.Г. Домрачева, М.Б. Черняева, В.А. Анфертьев, А.А. Айзенштадт, А.В. Масленникова, В.А. Атдуев, в кн.: *Терагерцовая фотоника*, под ред. В.Я. Панченко, А.П. Шкуринова (Изд-во РАН, М., 2023), с. 576–632.
- [6] C.P. Endres, S. Schlemmer, P. Schilke, J. Stutzki, H.S.P. Müller, J. Mol. Spectrosc., **327**, 95 (2016). DOI: 10.1016/j.jms.2016.03.005
- [7] H.M. Pickett, R.L. Poynter, E.A. Cohen, M.L. Delitsky, J.C. Pearson, H.S.P. Muller, J. Quant. Spectrosc. Radiat. Transfer, **60** (5), 883 (1998). DOI: 10.1016/S0022-4073(98)00091-0a
- [8] B.S. Williams, Nature Photon., **1** (9), 517 (2007). DOI: 10.1038/nphoton.2007.166
- [9] I.S. Golyak, D.R. Anfimov, P.P. Demkin, P.V. Berezanskiy, O.A. Nebritova, A.N. Morozov, I.L. Fufurin, J. Biophotonics, **17**, e202400151 (2024). DOI: 10.1002/jbio.202400151
- [10] J. Radovanović, N. Vuković, N. Stanojević, A. Demić, M. Stojković, M. Ignjatović, N. Basta, F. Perišić, D. Indjin, Proc. SPIE, **13335**, 1333504 (2025). DOI: 10.1117/12.3044671

- [11] S. Kumar, Q. Hu, J.L. Reno, Appl. Phys. Lett., **94**, 131105 (2009). DOI: 10.1063/1.3114418
- [12] В.Л. Вакс, В.А. Анфертьев, М.Б. Черняева, Е.Г. Домрачева, С.И. Приползин, А.Н. Баранов, Р. Тессье, А.А. Айзенштадт, К.А. Гаврилова, Изв. вузов. Радиофизика, **65** (10), 835 (2022). DOI: 10.52452/00213462\_2022\_65\_10\_835 [V.L. Vaks, V.A. Anfertev, M.B. Chernyaeva, E.G. Domracheva, S.I. Pripolzin, A.N. Baranov, R. Teissier, A.A. Ayzenshtadt, K.A. Gavrilova, Radiophys. Quantum Electron., **65** (10), 760 (2023). DOI: 10.1007/s11141-023-10255-x].
- [13] L. Schrottke, X. Lü, B. Röben, K. Biermann, M. Wienold, H. Richter, H.-W. Hübers, H.T. Grahn, J. Appl. Phys., **123**, 213102 (2018). DOI: 10.1063/1.5024480
- [14] В.А. Анфертьев, В.Л. Вакс, А.И. Реутов, А.Н. Баранов, R. Teissier, Журн. радиоэлектроники [электронный журнал], № 12 (2018). DOI: 10.30898/1684-1719.2018.12.5
- [15] В.Л. Вакс, Е.Г. Домрачева, М.Б. Черняева, В.А. Анфертьев, А.В. Масленникова, А.В. Железняк, Т.Д. Князева, М.А. Родионов, А.И. Майоров, Опт. журн., **89** (4), 80 (2022). DOI: 10.17586/1023-5086-2022-89-04-80-90 [V.L. Vaks, E.G. Domracheva, M.B. Chernyaeva, V.A. Anfertev, A.V. Maslennikova, A.V. Zheleznyak, T.D. Knyazeva, M.A. Rodionov, A.I. Maiorov, J. Opt. Technol., **89** (4), 243 (2022). DOI: 10.1364/JOT.89.000243].
- [16] V. Vaks, E. Domracheva, M. Chernyaeva, V. Anfertev, A. Maslennikova, V. Atduev, K. Atduev, M. Rodionov, Appl. Sci., **14**, 1955 (2024). DOI: 10.3390/app14051955