

УДК 543.052

© А. Б. Подласкин, А. В. Ерофеев, Т. Д. Ершов, 2019

**ПОРТАТИВНЫЙ МАСС-СПЕКТРОМЕТР
С МЕМБРАННЫМ ВВОДОМ ПРОБЫ
ДЛЯ АНАЛИЗА ЧРЕЗКОЖНОГО ВЫДЕЛЕНИЯ CO₂**

Портативный масс-спектрометр с мембранным методом ввода пробы, разработанный ранее, показал стабильную воспроизводимость и скорость анализа. Для уменьшения времени анализа, удобства использования и снижения влияния на кровоток в работе был разработан модернизированный мембранный интерфейс. Была выполнена калибровка масс-спектрометра с мембранным интерфейсом. Представлены результаты разработки и апробации неинвазивного масс-спектрометрического метода измерения чрезкожного выделения CO₂ здоровых людей в 3 точках тела. Проведены измерения концентрации CO₂, выделенного через кожу во время умеренной и тяжелой физической нагрузки.

Кл. сл.: портативный масс-спектрометр, мембранный интерфейс

ВВЕДЕНИЕ

Масс-спектрометрия стала мощным методом для химического анализа благодаря применимости к широкому диапазону химических соединений, а также высокой селективности и чувствительности. В основном масс-спектрометры используются в аналитических лабораториях, занимающихся безопасностью пищевых продуктов, клиническим анализом и т.д., и отличаются большими габаритными размерами, трудоемкостью и сложностью в анализе и пробоподготовке (например, предварительная обработка образца и хроматографическое разделение). Однако возрастающий запрос на анализ в режиме реального времени в различных областях, например, безопасности [1, 2], экологическом мониторинге [3, с. 242–288], медицинских исследованиях [4] требует разработки простого портативного анализатора. Для проведения экспресс-анализа масс-спектрометр должен иметь адекватные характеристики по чувствительности и воспроизводимости [5, 6].

Для анализа нелетучих веществ применяются сложные методы ионизации при атмосферном давлении и позволяют обходиться без предварительной подготовки образцов и хроматографического разделения. Для летучих веществ возможно использование масс-спектрометра с мембранным вводом пробы (MIMS), который позволяет производить анализ в режиме *in situ*.

MIMS — это метод, который впервые был продемонстрирован более 50 лет назад. Позже он получил распространение в полевых работах благодаря уменьшению габаритов масс-анализаторов

и средств вакуумной откачки. Принцип действия мембранного сепараторного интерфейса основан на диффузии через силиконовую мембрану химических соединений. Высокополярные соединения, такие как жидкая вода, не диффундируют через мембрану, что делает силиконовую мембрану гидрофобной.

Такой метод способен минимизировать вес и размер прибора [7, 8]. В то же время программные возможности сканирования и обработки спектров, а также анализ отдельных пиков в режиме реального времени позволяют упростить процедуру работы и минимизировать технические проблемы.

Газообмен через кожу и слизистые оболочки тела играет важную роль в жизнедеятельности организма. В нормальных условиях он составляет около 2–3 % легочного газообмена и значительно возрастает при различных экстремальных состояниях.

Для изучения чрезкожного газообмена существуют различные методики, однако одни из них громоздки и неудобны для клинического использования, другие не обладают хорошей воспроизводимостью. В 1970–1980-е гг. впервые была показана топография и значимость исследования регионарного газообмена через различные участки кожи и слизистых оболочек с помощью масс-спектрометрии [9].

Однако до сих пор не выявлены значимость и изменения газообмена через кожу у больных и пострадавших; не отработана методика контроля и оценки чрезкожного газообмена в процессе лечения больных; отсутствуют работы о влиянии анестезии на газообмен. Решение этих задач

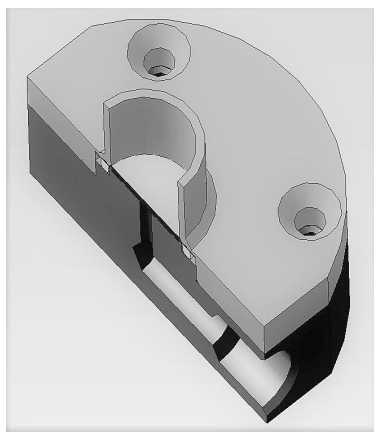


Рис. 1. Внешний вид мембранного интерфейса (МИ)

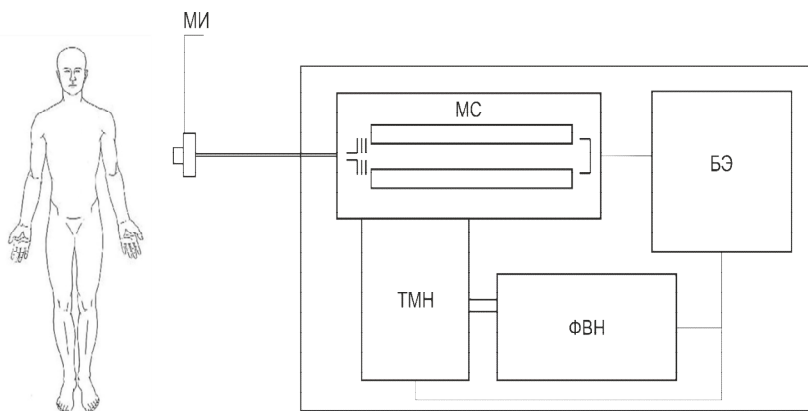


Рис. 2. МИ — мембранный интерфейс, МС — масс-спектрометр, БЭ — блок электроники, ТМН — турбомолекулярный насос, ФВН — форвакуумный мембранный насос

имеет важное значение в лечении больных.

Мониторинг чрезкожного выделения CO_2 является важным параметром оценки глубины анестезии при гипоксии — состояния пациента при задержке дыхания. Чрезкожное выделение CO_2 является индикатором метаболических процессов, таких как доставка кислорода к тканям.

Создание простого, неинвазивного метода измерения позволит определить характер изменения чрезкожного выделения CO_2 здоровых людей в состоянии покоя и при физической нагрузке в аэробном и анаэробном режимах, показать зависимость интенсивности чрезкожного выделения CO_2 на различных участках поверхности тела и от возраста людей, обосновать целесообразность использования предлагаемой методики измерения чрезкожного газообмена при лечении больных.

Необходимо усовершенствовать неинвазивную методику оценки и контроля состояния чрезкожного газообмена, используя новую конструкцию мембранного сепараторного интерфейса.

ОБОРУДОВАНИЕ И МЕТОДИКА ИЗМЕРЕНИЙ

В работе был использован квадрупольный масс-спектрометр ("Prisma", PfeifferVacuum, Германия) с диапазоном массовых чисел 2–300 а.е.м., в исполнении с закрытым ионным источником электронного удара (70 эВ). Преимуществом закрытого источника ионов является высокая чувствительность, которая достигается за счет ввода исследуемого вещества непосредственно в область ионизации. Сопряжение ионного источника с системой ввода пробы в масс-спектрометр осуществ-

ляется за счет подпружиненной керамической трубки. В этом случае имеется возможность все исследуемое вещество без потерь транспортировать из интерфейса ввода пробы в область ионизации масс-спектрометра. Детектирование ионов осуществляется двойным детектором, включающим цилиндр Фарадея и вторичный электронный умножитель (ВЭУ) с непрерывным динодом. Вакуумная камера откачивалась при помощи гибридного турбомолекулярного насоса (HiPace 80 PfeifferVacuum, Германия) со скоростью откачки 67 л/с по азоту. Высоковакуумный насос поддерживался мембранным насосом (MVP 006 PfeifferVacuum, Германия). Рабочее давление при проведении анализа $8.4 \cdot 10^{-6}$ Торр. Вакуумная камера соединялась с мембранным интерфейсом фторопластовой трубкой длиной 2 м и внутренним диаметром 1.5 мм. Мембранный интерфейс представляет собой откачиваемый объем 0.008 м^3 , выполненный в корпусе с прижимным фланцем с отверстием площадью 1 см^2 . В качестве материала корпуса выбрана высокопрочная пластмасса (PEEK).

Силиконовая мембрана (polydimethylsiloxane) толщиной 75 мкм фиксируется под фланцем на титановой пластине с отверстиями диаметром 1 мм, коэффициент заполнения — 50 %. Фланец, контактирующий с кожей, имеет цилиндрический выступ высотой 10 мм, тем самым минимизирует нарушение кровотока на участке измерения по сравнению с использованным ранее [10]. Вид мембранного интерфейса показан на рис. 1. Конфигурация прибора показана на рис. 2. Вес прибора составил 19 кг, потребляемая мощность — не более 80 Вт.

Для калибровки масс-спектрометра использо-

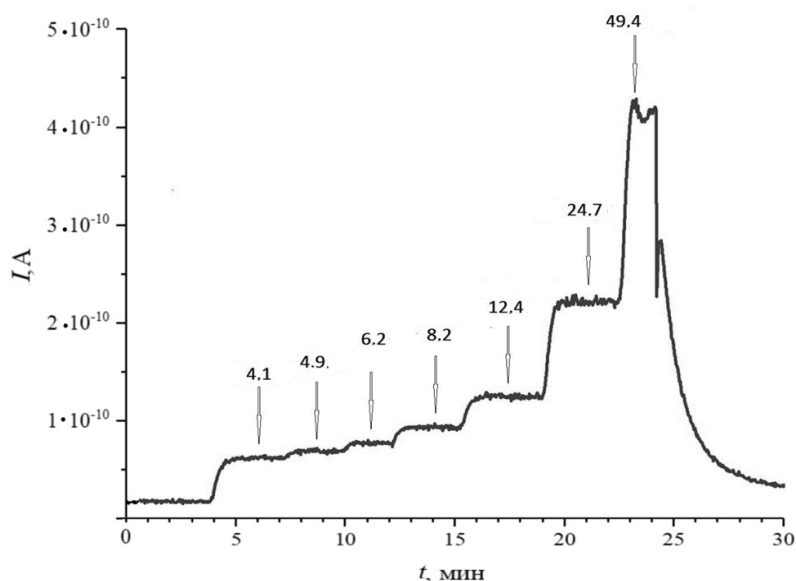


Рис. 3. Измерение концентрации винилацетата в режиме реального времени. Указатели на кривой — в мг/м^3

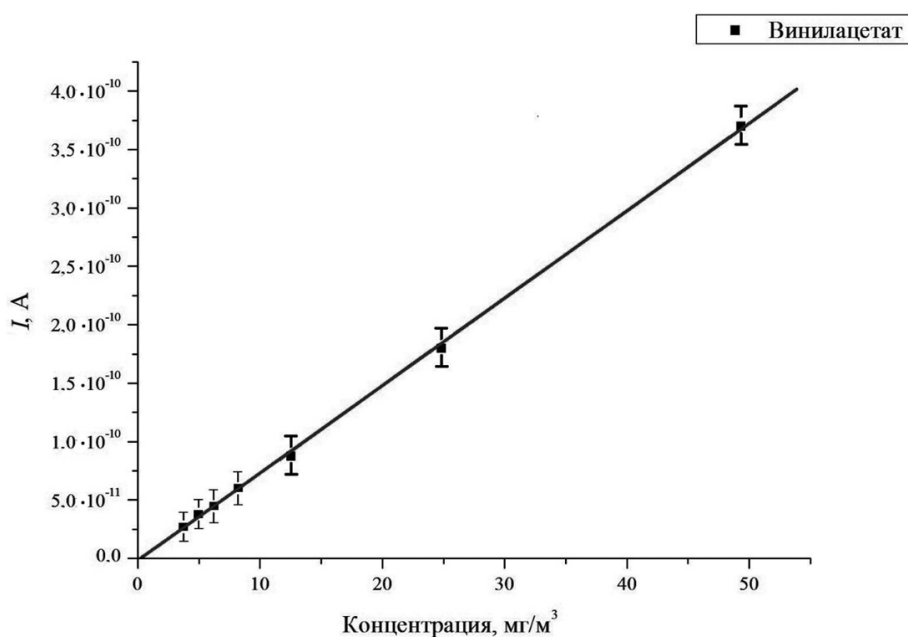
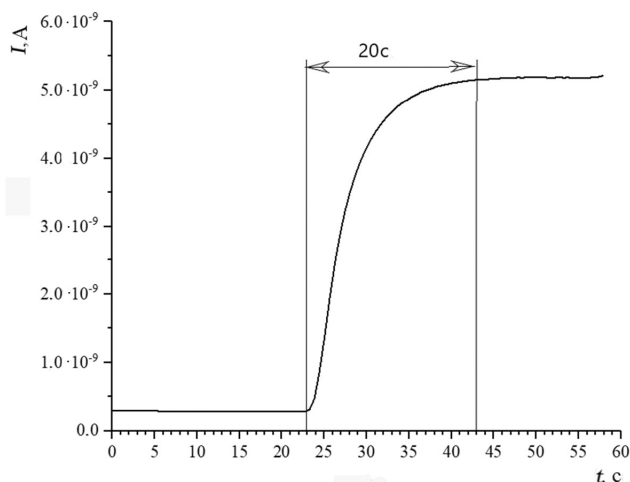
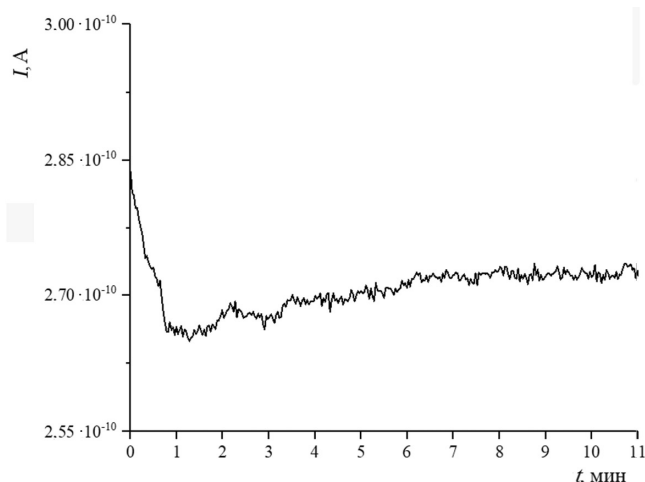
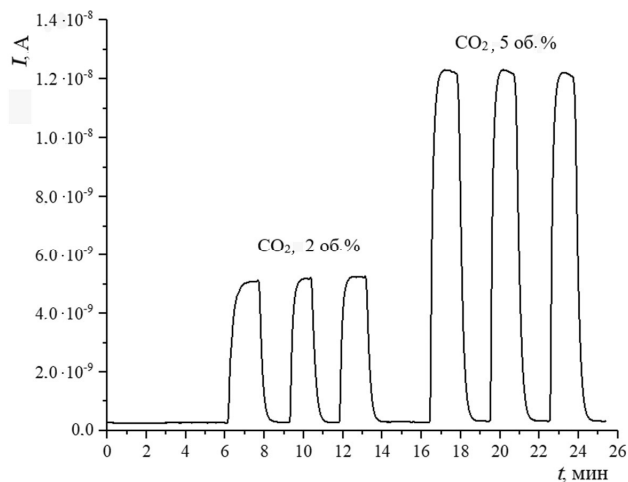
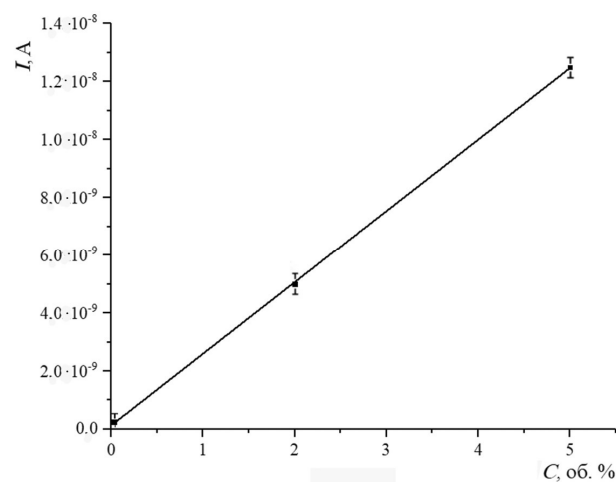


Рис. 4. Графическая зависимость интенсивности ионных токов микропримеси в диапазоне 4.1–49.4 мг/м^3

вался сертифицированный источник микропотока винилацетата (ООО "Мониторинг"). Измерение концентрации винилацетата проводилось в потоке азота 100–1200 мл/мин, который обеспечивался генератором газовых смесей ГГС-Т (ООО "Мониторинг"). Зависимость ионного тока от концентрации винилацетата была получена по массовому пику $m/z = 86$ в диапазоне концентраций от 4.1 до 49.4 мг/м^3 . Результаты проведенных измерений зависимости ионного тока микропримеси от ее концентрации в азоте в режиме реального времени представлены на рис. 3. На рис. 4 показана графическая зависимость интенсивности ионных

токов микропримеси в диапазоне измеряемых концентраций.

Использование новой конструкции мембранного интерфейса, более тонкой мембраны и измененной фторопластовой трубки сравнительно с применяемыми ранее [10] снизило постоянную времени. Для измерения постоянной времени использовался баллон с газовой смесью N_2 95 об.% + CO_2 5 об.%. Мембранный интерфейс соединялся с баллоном трубкой 6/4 мм. Постоянная времени для CO_2 , которая определяется временем прохождения CO_2 через мембрану и капилляр, составила 20 с (рис. 5).

Рис. 5. Измерение постоянной времени для CO_2 Рис. 6. Стабилизация ионного тока при измерении CO_2 с момента включения прибораРис. 7. Проверка воспроизводимости результатов на примере измерения CO_2 Рис. 8. Калибровочная прямая для CO_2

РЕЗУЛЬТАТЫ ИЗМЕРЕНИЙ

Стабильность сигнала является важной характеристикой масс-спектрометров, особенно компактных, которые будут использоваться на месте, а не стационарно в лаборатории. Для стабильности ионного тока необходимо постоянное давление в вакуумной камере. Рабочее давление при проведении анализа $8,4 \cdot 10^{-6}$ Торр достигалось в течение 10 мин после запуска вакуумных насосов и включения масс-анализатора. После чего ионный ток оказывался стабилен с относительным отклонением менее 1,5 %. Пример выхода прибора на режим

работы показан на примере измерения CO_2 в режиме реального времени (рис. 6).

Воспроизводимость проверялась измерением CO_2 при серии напусков двух газовых смесей: (N_2 98 об. % + CO_2 2 об. %) и (N_2 95 об. % + CO_2 5 об. %) (рис. 7). Относительное отклонение ионного тока составило менее 1,7 % для каждой газовой смеси. По результатам измерений строилась калибровочная прямая для CO_2 (рис. 8).

Анализ чрезкожного выделения CO_2 проводился в 3 точках: подбородок, левое и правое запястья. Для подтверждения воспроизводимости результатов измерения было выполнено 5 циклов

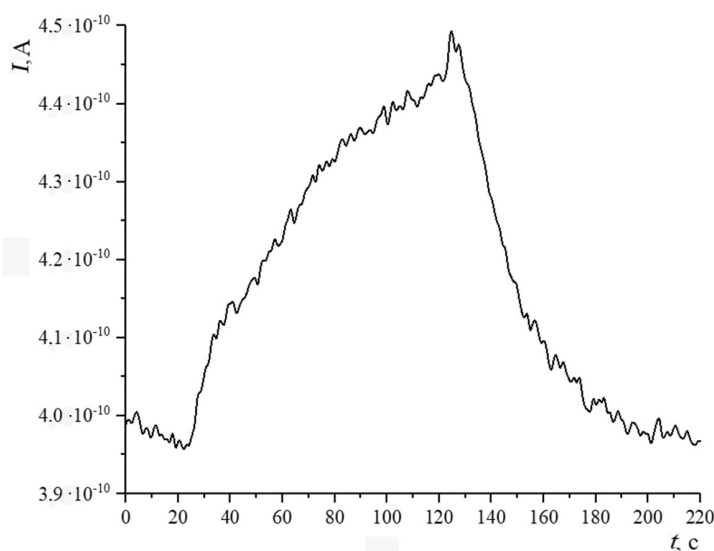


Рис. 9. Измерение выделения CO_2 с кожи в режиме реального времени

Табл. 1. Скорость выделения CO_2 для людей различного возраста на 1 см^2 площади кожи

Возраст, лет	Подбородок, $\times 10^{-5}$ мл/мин	Левое запястье, $\times 10^{-5}$ мл/мин	Правое запястье, $\times 10^{-5}$ мл/мин
30–40	28.80 ± 0.51	9.23 ± 0.46	9.30 ± 0.43
45–50	30.20 ± 0.54	10.20 ± 0.46	9.74 ± 0.45
55–60	28.50 ± 0.50	10.70 ± 0.48	10.40 ± 0.49

Табл. 2. Скорость выделения CO_2 при различной нагрузке на 1 см^2 площади кожи

Состояние	Скорость выделения CO_2 ($\times 10^{-5}$ мл/мин)
В спокойном состоянии	29.1 ± 0.52
Умеренная нагрузка	32.3 ± 0.57
Высокая нагрузка	70.7 ± 1.06

измерений. Разброс результатов измерений концентрации CO_2 составлял не более 5 %. На рис. 9 показан пример измерения CO_2 в режиме реального времени.

В табл. 1 показаны результаты выделения CO_2 для людей различного возраста на 1 см^2 площади кожи. На подбородке с увеличением возраста с 30 до 60 лет выделение CO_2 существенно не изменилось. На симметричных точках запястий с увеличением возраста выделения CO_2 составили 16 %.

Анализ чрезкожного выделения CO_2 в спокойном состоянии и при различной физической нагрузке проводился во время педалирования вело-

гонщиком на велотренажере, который имеет встроенный измеритель мощности. Мембранный узел ввода пробы крепился к подбородку. Во время умеренной нагрузки (1 Вт/кг веса тела велосипедиста) газообмен усилился на 11 %, во время тяжелой нагрузки (3.5 Вт/кг веса тела велосипедиста) газообмен усилился на 142 %. В табл. 2 показаны результаты измерений выделения CO_2 на 1 см^2 площади кожи.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ И ВЫВОДЫ

Целью разработки компактного прибора явля-

ется расширение применения масс-спектрометрии в медицине и адаптация конструкции для анализа на месте в режиме реального времени. Разработка представляет собой модернизацию предшествующего прибора с лучшими характеристиками по скорости анализа, воспроизводимости, времени подготовки к работе и удобству использования.

В работе описана методика неинвазивного измерения чрезкожного выделения CO_2 в режиме реального времени на основе масс-спектрометра.

Показана воспроизводимость результатов применения методики. Представлены результаты измерения чрезкожного выделения CO_2 здоровых людей в трех точках тела в возрасте от 30 до 60 лет. У здоровых людей с увеличением возраста наблюдается усиление газообмена через кожу в районе запястий. На подбородке с увеличением возраста выделение CO_2 существенно не изменилось. Проведены измерения концентрации CO_2 , выделенного через кожу во время умеренной и тяжелой физических нагрузок. Показано, что интенсивность газообмена возрастает с увеличением нагрузки: во время тяжелой физической работы усиливается в 2.4 раза.

Газообмен через кожу резко увеличивается в трудных для организма ситуациях, приобретая практическую значимость в смысле восполнения недостаточности легочного газообмена. Предложенный метод неинвазивного мониторинга в режиме реального времени позволяет оценить состояние чрезкожного дыхания при проведении анестезии, позволит усовершенствовать экспресс-диагностику нарушений газообмена и кровообращения. Показана возможность создания прибора с широкими перспективами диагностики различных заболеваний на ранней стадии, а также для оценки влияния различных факторов окружающей среды. Данные по газообмену через кожу могут привлечь внимание производителей специальных материалов и тканей для нужд медицины и спорта.

Работа выполнена при поддержке РФФИ, проект № 16-08-00537.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Moore D.S. Instrumentation for trace detection of high explosives // *Sci. Instrum.* 2004. Vol. 75, is. 8. P. 2499–2512. DOI: 10.1063/1.1771493
2. Nilles J.M., Connell T.R., Durst H.D. Quantitation of chemical warfare agents using the direct analysis in real time (DART) technique // *Anal. Chem.* 2009. Vol. 81, is. 16. P. 6744–6749. DOI: 10.1021/ac900682f
3. Лебедев А.Т. Масс-спектрометрия для анализа объектов окружающей среды. М.: Техносфера, 2013. 632 с.
4. Cooks R.G., Manicke N.E., Dill A.L., Ifa D.R., Eberlin L.S., Costa A.B., Wang H., Huang G., Ouyang Z. New ionization methods and miniature mass spectrometers for biomedicine: DESI imaging for cancer diagnostics and paper spray ionization for therapeutic drug monitoring // *Faraday Discuss.* 2011. Vol. 149. P. 247–267. DOI: 10.1039/C005327A
5. Ouyang Z., Cooks R.G. Miniature mass spectrometers // *Annu. Rev. Anal. Chem.* 2009. Vol. 2. P. 187–214. DOI: 10.1146/annurev-anchem-060908-155229
6. Snyder D.T., Pulliam C.J., Ouyang Z., Cooks R.G. Miniature and fieldable mass spectrometers: Recent advances // *Anal. Chem.* 2016. Vol. 88, is. 1. P. 2–29. DOI: 10.1021/acs.analchem.5b03070
7. Johnson R., Cooks R., Allen T., Cisner M., Hemberger P. Membrane introduction mass spectrometry: Trends and applications // *Mass Spectrom. Rev.* 2000. Vol. 19, is. 1. P. 1–37. DOI: 10.1002/(SICI)1098-2787(2000)19:1<1::AID-MA51>3.0.CO;2-Y
8. Janfelt C., Frandsen H., Lauritsen F.R. Characterization of a mini membrane inlet mass spectrometer for on-site detection of contaminants in both aqueous and liquid organic samples // *Rapid Commun. Mass Spectrom.* 2006. Vol. 20, is. 9. P. 1441–1446. DOI: 10.1002/rcm.2466
9. Левшанков А.И. Экспресс-диагностика нарушений газообмена и контроль его в процессе интенсивной терапии. Автореф. дис. ... д.м.н. Л., 1982. 569 с.
10. Елизаров А.Ю., Елохин В.А., Николаев В.И., Еришов Т.Д., Фаизов И.И., Левшанков А.И., Щеголев А.В. Неинвазивный масс-спектрометрический метод измерения чрезкожного выделения CO_2 // *Научное приборостроение.* 2017. Т. 27, № 4. С. 102–106. DOI: 10.18358/np-27-4-i102106

**Физико-технический институт им. А.Ф. Иоффе
РАН, Санкт-Петербург** (Подласкин А.Б.,
Ерофеев А.В.)

АО "Научные приборы", Санкт-Петербург
(Еришов Т.Д.)

Контакты: Еришов Тимофей Дмитриевич,
orienteer@yandex.ru

Материал поступил в редакцию 5.12.2018

PORTABLE MASS SPECTROMETER WITH MEMBRANE SAMPLE INPUT FOR ANALYSIS OF PERCUTANEOUS CO₂ EMISSION

A. B. Podlaskin¹, A. V. Erofeev¹, T. D. Ershov²

¹The Ioffe Institute, Saint-Petersburg, Russia

²JSC Scientific instruments, Saint-Petersburg, Russia

A portable mass spectrometer with a membrane method of sample input developed earlier showed stable reproducibility and speed of analysis. To reduce the analysis time, the impact on the blood flow in the work and for ease of use an upgraded membrane interface has been developed. The reduction of the analysis time was achieved by the use of a new membrane interface design, thinner membrane and modified PTFE tube. A mass spectrometer with a membrane interface was calibrated. The results of the development and testing of a non-invasive mass spectrometric method for measuring the transcutaneous CO₂ release of healthy people at 3 points of the body are presented. The concentration of CO₂ released through the skin was measured during moderate and severe physical exertion. The reproducibility of the results of the method application is shown.

Keywords: portable mass spectrometer, membrane interface

Fig. 1. The appearance of the membrane interface (MI)

Fig. 2. МИ — membrane interface, MC — mass spectrometer, БЭ — electronics module, ТМН — turbomolecular pump, ФВН — forvacuum membrane pump

Fig. 3. Real-time measurement of vinyl acetate concentrations

Fig. 4. The dependence (as a graph) of the intensity of ionic currents of the micro impurity in the range of 4.1–49.4 mg / m³

Fig. 5. The measurement of the time constant for CO₂

Fig. 6. Stabilization of the ion current during measuring CO₂ since the device was turned on

Fig. 7. Checking the reproducibility of results by the example of measuring CO₂

Fig. 8. Calibration line for CO₂

Fig. 9. Real time measurement of CO₂ excretion from the skin

Table 1. CO₂ release rate for people of different ages per 1 cm² of skin area

Table 2. CO₂ release rate at different loads per 1 m² of skin area

REFERENCES

1. Moore D.S. Instrumentation for trace detection of high explosives. *Sci. Instrum.*, 2004, vol. 75, is. 8, pp. 2499–2512. DOI: 10.1063/1.1771493
2. Nilles J.M., Connell T.R., Durst H.D. Quantitation of chemical warfare agents using the direct analysis in real time (DART) technique. *Anal. Chem.*, 2009, vol. 81, is. 16, pp. 6744–6749. DOI: 10.1021/ac900682f
3. Lebedev A.T. *Mass-spektrometriya dlya analiza ob"ektov okruzhayushchey sredy* [Mass spectrometry for the analysis of objects of the environment]. Moscow, Tehnosfera Publ., 2013. 632 p. (In Russ.).
4. Cooks R.G., Manicke N.E., Dill A.L., Ifa D.R., Eberlin L.S., Costa A.B., Wang H., Huang G., Ouyang Z. New ionization methods and miniature mass spectrometers for biomedicine: DESI imaging for cancer diagnostics and paper spray ionization for therapeutic drug monitoring. *Faraday Discuss*, 2011, vol. 149, pp. 247–267. DOI: 10.1039/C005327A
5. Ouyang Z., Cooks R.G. Miniature mass spectrometers. *Annu. Rev. Anal. Chem.*, 2009, vol. 2, pp. 187–214. DOI: 10.1146/annurev-anchem-060908-155229
6. Snyder D.T., Pulliam C.J., Ouyang Z., Cooks R.G. Miniature and fieldable mass spectrometers: Recent advances. *Anal. Chem.*, 2016, vol. 88, is. 1, pp. 2–29. DOI:

- 10.1021/acs.analchem.5b03070
7. Johnson R., Cooks R., Allen T., Cisper M., Hemberger P. Membrane introduction mass spectrometry: Trends and applications. *Mass Spectrom. Rev.*, 2000, vol. 19, is. 1, pp. 1–37.
Doi: 10.1002/(SICI)1098-2787(2000)19:1<1::AID-MAS1>3.0.CO;2-Y
8. Janfelt C., Frandsen H., Lauritsen F.R. Characterization of a mini membrane inlet mass spectrometer for on-site detection of contaminants in both aqueous and liquid organic samples. *Rapid Commun. Mass Spectrom.*, 2006, vol. 20, is. 9, pp. 1441–1446. DOI: 10.1002/rcm.2466
9. Levshankov A.I. *Ekspress-diagnostics narusheniy gazoobmena i kontrol' ego v processe intensivnoy terapii*. Avtoref. dis. ... d. m. n. [Express diagnostics of violations of gas exchange and its control in the course of intensive therapy. Autoref. d.m.n. diss.]. Leningrad, 1982. 569 p. (In Russ.).
10. Elizarov A.Yu., Elokhin V.A., Nikolaev V.A., Ershov T.D., Faizov I.I., Levshankov A.I., Schegolev A.V. [Non-invasive mass spectrometric method of measurement skin secretion CO₂]. *Nauchnoe Priborostroenie* [Scientific Instrumentation], 2017, vol. 27, no. 4, pp. 102–106. DOI: 10.18358/np-27-4-i102106 (In Russ.).

Contacts: *Ershov Timofey Dmitrievitch*,
orienteer@yandex.ru

Article received by editing board on 5.12.2018