

СПЕКТРОМЕТРИЯ ИОННОЙ ПОДВИЖНОСТИ ДЛЯ РАЗЛИЧНЫХ ПРИМЕНЕНИЙ

Ю. Р. Шалтаева

НИЯУ МИФИ, Москва

Спектрометрия ионной подвижности (СИП) – широко используемый метод анализа газовых смесей и жидкостей, который обеспечивает наилучшее соотношение массогабаритных параметров, стоимости, параметров обнаружения, скорости анализа, широкого спектра детектируемых веществ. Повышенная угроза терроризма в последние годы требует усовершенствования досмотрового оборудования, в частности разработки новых приборов на основе спектрометрии ионной подвижности для надежного обнаружения и идентификации следовых количеств запрещенных веществ в режиме реального времени. Спектрометрия ионной подвижности также позволяет решать актуальные аналитические задачи медицины, такие как диагностика различных заболеваний на основе анализа выдыхаемого человеком воздуха. Диагностический метод основан на выделительной функции легких и изменении следовых количеств различных молекул в составе выдыхаемого воздуха в зависимости от патологии. В докладе описываются инженерные решения применения СИП: усовершенствование и автоматизация пробоотбора, исследование гибридных методов, таких как спектрометрия приращенной ионной подвижности – спектрометрия ионной подвижности (DMS-IMS), поликапиллярная спектрометрия ионной подвижности (MCC-IMS), спектрометрия ионной подвижности – масс-спектрометрия (IMS-MS).

Введение

Метод спектрометрии ионной подвижности [1], рис. 1, основывается на том, что ионизованная моле-

кула любого вещества обладает вполне определенной подвижностью в слабом электрическом поле (K), определяемой как отношение скорости дрейфа иона (V_d) к напряженности электрического поля (E). Для приведения результатов измерений подвижности (K) к стандартным значениям температуры и атмосферного давления вводится параметр приведенной подвижности (K_0), рассчитываемый по формуле:

$$K_0 = K \cdot (273/T) \cdot (P/760),$$

где значение температуры (T) задается в градусах Кельвина, а значение давления дрейфового газа (P) в миллиметрах ртутного столба.

СИП, рис. 2, можно использовать:

- для определения качества сырья и готовой продукции в пищевой [2, 3], ликероводочной [4, 5], табачной, парфюмерной [6, 7], лакокрасочной промышленности и в сельском хозяйстве [8],
- для разработки компактных анализаторов для робототехники [9, 10],
- для проведения исследований в области биохимии [11, 12],
- в химической промышленности [13, 14],
- для контроля качества медицинских препаратов [15],
- в области нанотехнологий [16],
- для анализа паров нефти и газа для поиска и мониторинга месторождений в добывающей промышленности и оценки качества горюче-смазочных материалов [17–18].

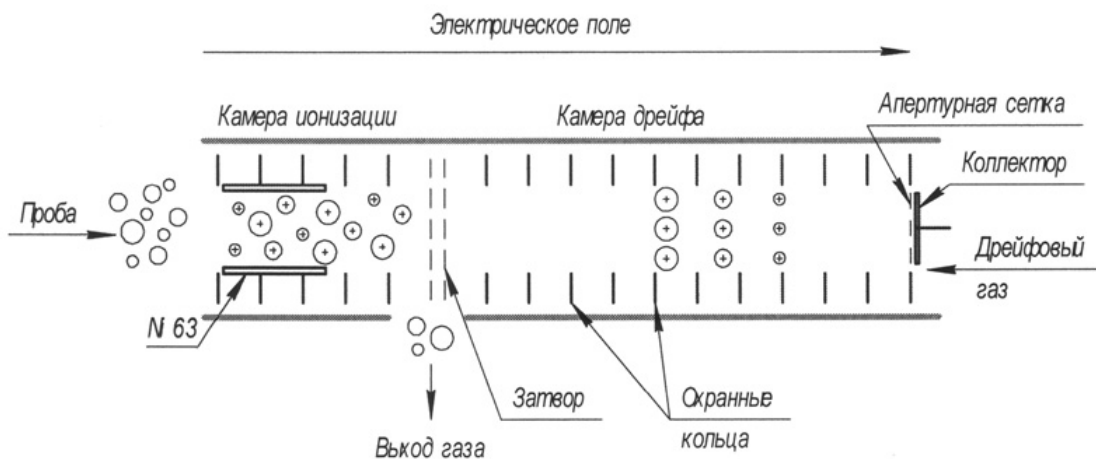


Рис. 1. Принцип работы спектрометра ионной подвижности

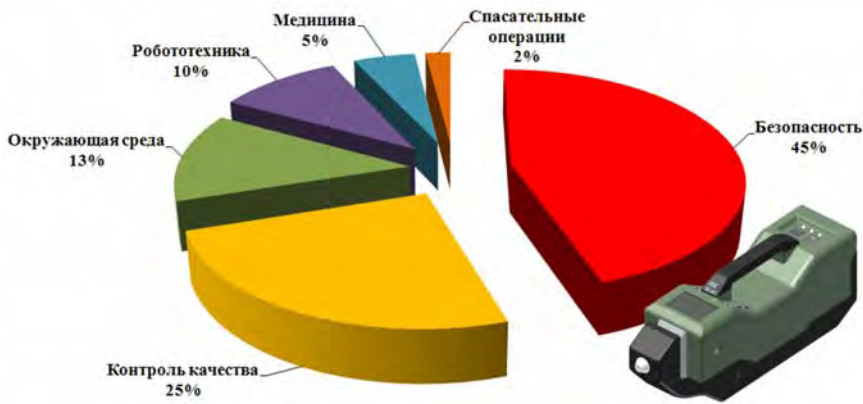


Рис. 2. Области применения СИП

Исчерпывающий обзор методов и технологий для обнаружения различных веществ, включая обнаружение скрытых взрывчатых и наркотических веществ, приведен в [19].

Диагностика хронической сердечной недостаточности

В структуре смертности населения преобладают сердечно-сосудистые заболевания. Актуальной и практически значимой проблемой является своевременная достоверная диагностика хронической сердечной недостаточности (ХСН). Ранние стадии болезни поддаются лечению с хорошим прогнозом, при этом 3–4 функциональный класс ХСН трудно контролируем терапевтически, а также приводит к социальной дисадаптации и инвалидизации пациентов. Существующие методы обследования обнаруживают структурные, то есть поздние, изменения. Одним из перспективных направлений неинвазивной диагностики является анализ выдыхаемого воздуха, что основывается на выделительной функции легких и изменении следового количества различных молекул в составе выдыхаемого воздуха в зависимости от той или иной патологии.

Диагностическая система на основе спектрометрии ионной подвижности (СИП) позволит по анализу выдыхаемого воздуха или других естественных выделений человека диагностировать заболевания сердечно-сосудистой системы, канцерогенез, сахарный диабет, хроническую обструктивную болезнь легких, окислительный стресс, инфицирование патогенными микроорганизмами, а также контролировать состояние больного. Высокая чувствительность метода, широкий диапазон распознаваемых веществ, возможность работы при атмосферном давлении, компактность, относительно низкая стоимость и простота обслуживания прибора, а также накопленный опыт производства в РФ открывают возможность создания не дорогого медицинского спектрометра. В частности прибор ИДД «Кербер», производства ООО «Модус», на основе СИП имеет преимущества перед зарубежными аналогами, поскольку для ионизации вместо радиоактивного излучения применяет-

ся источник на основе коронного разряда. Это позволяет существенно расширить спектр использования прибора благодаря снятию ограничений свойственных устройствам с радиоактивным источником ионизации, и уменьшения его стоимости. Таким образом, появилась возможность использовать этот прибор в медицине.

Совместно с кафедрой профилактической и неотложной кардиологии ФППОВ ПМГМУ им. И. М. Сеченова и сотрудниками лаборатории газовых примесей атмосферы ФГБУН Института физики атмосферы им. А. М. Обухова РАН разработано и проведено исследование методом СИП и PTR-MS (proton transfer reaction mass-spectrometry) – протонной масс-спектрометрии для выявления диагностически значимых веществ ХСН методом МСМ и оптимизации характеристик разрабатываемой диагностической системы на основе СИП. Были проанализированы пациенты с подтвержденным диагнозом ХСН и лица, не страдающие сердечной недостаточностью. В исследование включено 35 пациентов: 16 без ХСН и 19 с ХСН 2-3 ФК. Всем пациентам проводился забор пробы воздуха натошак в специальные мешки Tedlar, рис.3, с анализом состава воздуха при помощи протонного СИП спектрометра и масс-спектрометра Compact PTR-MS. Перед анализом содержания ЛОС в воздухе, аппарат МСМ калибровался при помощи генератора нулевого воздуха Sonimix 3057. Далее состав выдыхаемого воздуха анализировался по отклонению содержания тех или иных веществ по отношению к их концентрации в нулевом воздухе. Были проанализированы пробы воздуха, взятые у пациентов, страдающих ХСН 2 и 3 функционального класса согласно классификации NYHA. Данные были сопоставлены с результатом у пациентов без ХСН. Основные характеристики групп сравнивались с использованием *t*-теста для независимых и связанных выборок для непрерывных переменных с правильным распределением и *U*-критерия Манна – Уитни для непрерывных переменных с неправильным распределением, а также критерия знаковых рангов Вилкоксона для связанных выборок для непрерывных переменных с неправильным распределением. Корреляции оценивались

по методу Пирсона и Спирмана. Все статистические операции проводились с помощью программного обеспечения IBM SPSS Statistic, версия 22.

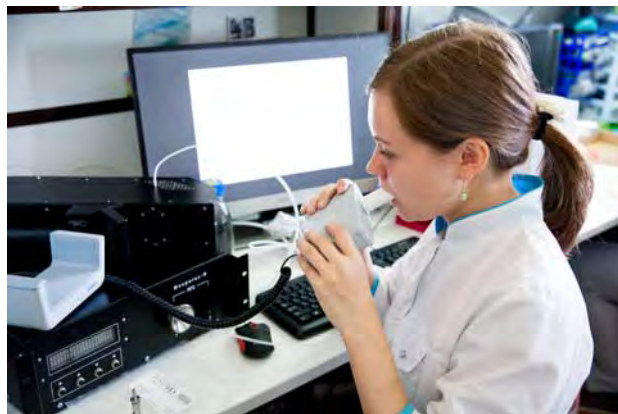


Рис. 3. Общий вид пробоотборной системы спектрометра

По результатам анализа у пациентов, страдающих ХСН 2–3 функционального класса, при отсутствии существенных различий по основным характеристикам, иной патологии сердца и сопутствующих заболеваниям, были достоверно повышены концентрации следующих веществ в выдыхаемом воздухе: ацетон, формальдегид, пропилен, уксусная кислота, ксилол и бензоаты. Данные о повышении концентрации ацетона у пациентов с ХСН ожидаемы и имеют под собой патофизиологическое обоснование. Был проведен ROC-анализ. В результате, с чувствительностью 88,2 % и специфичностью 60 % можно ожидать наличие у пациента ХСН при повышении уровня ацетона более 307,32 ppb ($AUC = 0,796$; 95 % ДИ от 0,637 до 0,955, $p = 0,004$). Также выявлена достоверная отрицательная корреляция Спирмана между фракцией выброса левого желудочка и концентрацией ацетона ($r = -0,563$, $p = 0,001$).

Анализ выдыхаемого воздуха методом СИП и МСМ позволил выделить диагностически значимые летучие органические соединения (ЛОС). Содержание 24 веществ в пробах было достоверно отлично от нулевого показателя. При сравнении проб у пациентов с наличием и при отсутствии ХСН статистически отличались концентрации 5 веществ. Содержание ацетона, формальдегида, пропилена, уксусной кислоты, ксилла и бензоатов было достоверно выше у больных с подтвержденной ХСН 2-го и 3-го функционального класса по NYHA. Пациенты двух групп статистически не различались по возрасту, полу и наличию сопутствующих заболеваний, что могло бы повлиять на содержание указанных веществ в выдыхаемом воздухе. Дальнейший анализ продемонстрировал высокую чувствительность и достаточную специфичность выявления повышенного содержания ацетона в выдыхаемом воздухе в диагностике ХСН. Основываясь на полученных результатах, и, принимая во внимание данные литературы, следует считать оценку концентрации ЛОС в выдыхаемом воздухе диагностически значимым методом в выявлении ХСН.

Обнаружение сверхмалых количеств запрещенных веществ на руках

Пограничная служба предотвращает распространение незаконных веществ при въезде или выезде из страны. Основная проблема в типичной области инспекции и пограничной службы время затратная процедура досмотра пассажиров и багажа. Основной целью досмотра является поиск и распознавание взрывчатых компонентов. Осмотр является селективным, тем временем даже один случай транспортировки взрывчатых веществ через границу на борт может привести к несчастному случаю. Одним из самых распространенных методов досмотра Спектрометрия Ионной Подвижности (СИП). Эта техника способна обнаруживать летучие и мало летучие запрещенные вещества в широком диапазоне концентраций вещества от единиц микрограмм до единиц нанogramм. Таможенник собирает пробы с рук или багажа с помощью салфетки, а затем помещает салфетку в систему СИП. Процедура занимает длительное время порядка десятков секунд. Именно поэтому применяется выборочное обследование по случайной принципу разделения людей на две группы. Проблемы существующего метода контроля: высокие требования к чистоте расходных материалов, долговременная процедура осмотра. Решение: автоматизация выборки, транспортировки и анализа проб, быстрой очистки и нескольких повторных использований собирающей поверхности частиц. В случае тесного контакта с взрывчатыми соединениями, следовые количества взрывчатых веществ будут оставаться на поверхности кожи в течение нескольких сотен касаний даже в случае мытья рук. Способ включает в себя следующие процедуры:

- 1) исследование механики отпечатка;
- 2) статистический анализ характеристик отпечатка пальца;
- 3) изучение следов (профиль) распределение отпечатков пальцев.

Структурная схема устройства пробоотбора приведена на рис. 4.

Общий вид системы отбора пробы, присоединенной к спектрометру ионной подвижности, представлен на рис. 5.

Устройство работает с веществом в течение 3-х секунд. В ходе проведения экспериментов выявлена способность спектрометра ионной подвижности с присоединенным разработанным устройством пробоотбора обнаруживать следовые количества взрывчатых веществ (ВВ) в сверхмалых концентрациях. В ходе испытаний на территории ЗАО «РНТ» исследования проводились на пробах наиболее распространенных взрывчатых веществ: TNT (тринитротолуол), ТЭН (тетранитропентаэритрит), гексоген. Результаты испытаний в виде спектрограмм показаны ниже.

Типичная методика получения сверхмалых концентраций веществ связана с растворением исследуемого вещества в жидкой среде. Исходя из объема и плотности исследуемого вещества подбирается

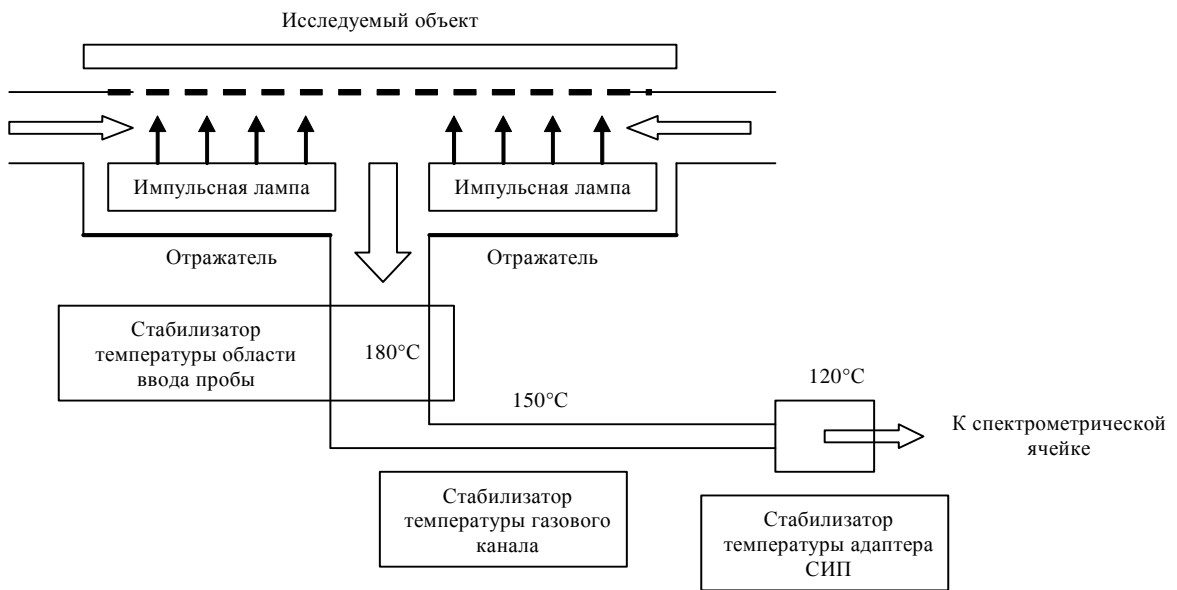


Рис. 4. Структурная схема устройства пробоотбора с импульсным радиационным разогревом исследуемой поверхности для обнаружения запрещенных веществ на отпечатках пальцев и документах

определенное соотношение растворимого вещества и растворителя. Данный метод позволяет получить раствор с требуемой концентрацией. В процессе растворения могут быть достигнуты сверхмалые концентрации взрывчатых веществ в растворе – порядка 1 нг/см^3 .

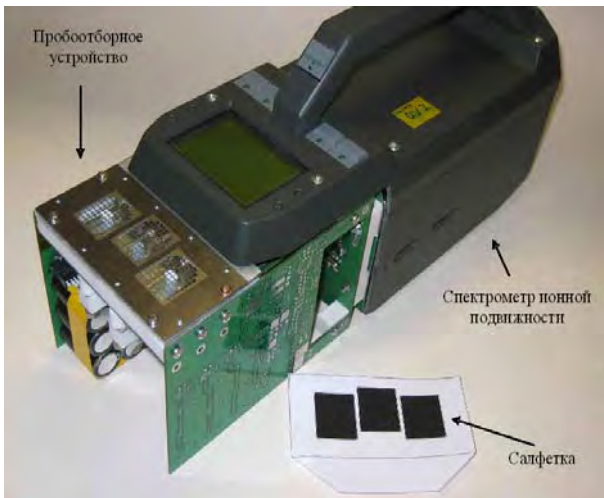


Рис. 5. Устройство для анализа отпечатков пальцев и документов методом спектрометрии ионной подвижности

Далее производится отбор части раствора с помощью микрошприца и нанесение его на поверхность. При выборе максимально быстролетучего растворителя через определенное время на поверхности остается исследуемое вещество в следовых количествах. После этой процедуры оказываются созданы все условия для проведения экспериментов по обнаружению следовых количеств веществ на поверхности материалов.

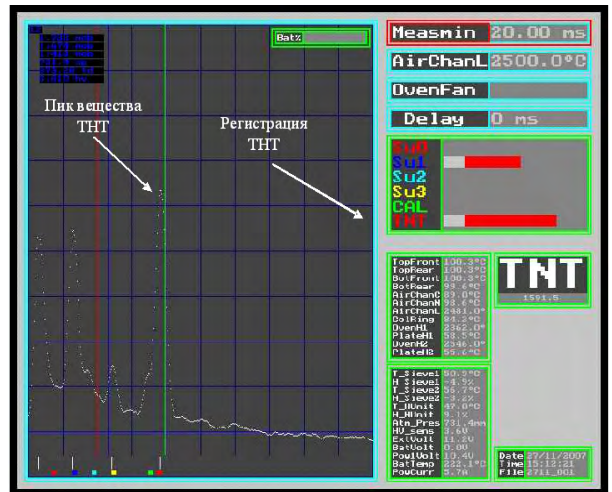


Рис. 6. Спектрограмма регистрации вещества TNT

На рис. 6 представлен спектр, возникающий при регистрации вещества TNT. Тротил (тринитротолуол) является одним из самых распространенных ВВ класса однородных химических нитросоединений.

Выводы

Показана возможность использования метода спектрометрии ионной подвижности для решения различных исследовательских задач. В частности для создания портативной диагностической системы для неинвазивной диагностики ранних стадий хронической сердечной недостаточности по регистрации повышенной концентрации биомаркеров в выдохе человека. Проведенные экспериментальные исследования веществ с использованием разработанной портативной спектрометрической ячейки по анализу

выдыхаемого воздуха показали возможность эффективного обнаружения сверхмалых концентраций ацетона – биомаркера сердечнососудистых заболеваний и сахарного диабета, искусственно созданных на уровне 1 мл/м³ воздуха. Проведены предварительные исследования в Клинике кардиологии Первого МГМУ им. И. М. Сеченова. Осуществлено присоединение к спектрометру ионной подвижности хроматографической колонки для решения проблемы разделения аналитически значимой для метода СИП от влагосодержащей части пробы выдыхаемого воздуха. Метод позволил выявить диагностически-значимые вещества по спектру выдоха у пациентов без признаков сердечной недостаточности и с подтвержденным диагнозом. Также метод спектрометрии ионной подвижности успешно применяется для обнаружения следовых концентраций взрывчатых и наркотических веществ на отпечатках пальцев и документах, что подтверждается внедрением ряда систем в систему обеспечения безопасности на особо охраняемых объектах и массовых мероприятиях. Автор рекомендует расширять сферу применения спектрометрии ионной подвижности, т. к. эта техника позволяет эффективно решать социально-значимые задачи.

Литература

1. Borsdorf H., Eiceman G.A., Ion Mobility Spectrometry: Principles and Applications // Taylor & Francis. – 2006. El Barbri N., Mirhisse J., Ionescu R., El Bari N., Correig X., Bouchikhi B., Llobet E., An electronic nose system based on a micro-machined gas sensor array to assess the freshness of sardines // Sensors and Actuators B: Chemical. 2009. Vol. 141. Issue 2. P. 538–543.
2. Rebecca N. Bleibaum, Herbert Stone, Tsung Tan, Said Labreche, Emmanuelle Saint-Martin, Sandrine Isz, Comparison of sensory and consumer results with electronic nose and tongue sensors for apple juices // Food Quality and Preference. 2002. Vol. 13. Issue 6. P. 409–422.
3. Corrado Di Natale, Fabrizio A. M. Davide, Arnaldo D'Amico, Paolo Nelli, Silvio Groppelli, Giorgio Sberveglieri, An electronic nose for the recognition of the vineyard of a red wine // Sensors and Actuators B: Chemical. 1996. Vol. 33. Issues 1–3. P.83–88.
4. Pilar Martur M., Jorge Pino, RicardBoquer, Olga Busto, Josep Guasch, Determination of ageing time of spirits in oak barrels using a headspace–mass spectrometry (HS-MS) electronic nose system and multivariate calibration // Anal Bioanal Chem. 2005. P. 440–443.
5. Jérôme Poprawski, Pascal Boilot, Florence Tetelin, Counterfeiting and quantification using an electronic nose in the perfumed cleaner industry // Sensors and Actuators B: Chemical. 2006. Vol. 116. Issues 1–2. P. 156–160.
6. Negri R. M., Electronic Noses in Perfume Analysis // Analysis of Cosmetic Products. 2007. Chapter 6. P. 276–290.

7. Leilei Pan Simon, X. Yang Environ, A new intelligent electronic nose system for measuring and analysing livestock and poultry farm odours // Monit Assess. 2007. P. 399–408.
8. TiinaRajamaki T., Arnold M., Venelampi O., Vikman M., Rasanen J., Itavaara M., An electronic nose and indicator volatiles for monitoring of the composting progress // Water, Air, and Soil Pollution. 2005. P. 71–87.
9. Lino Marques, Anibal T. de Almeida, Application of Odor Sensors in Mobile Robotics // Autonomous Robotic Systems. 1998. Vol. 236. P. 82–95.
10. Loutfi A., Coradeschi S., Smell, think and act: A cognitive robot discriminating odours // Auton Robot. 2006. P. 239–249.
11. RitabanDutta, Aruneema Das, Nigel G. Stocks, David Morgan, Stochastic resonance-based electronic nose: A novel way to classify bacteria // Sensors and Actuators B: Chemical. 2006. Vol. 115. Issue 1. P.17–27.
12. Michael P. Caulfield, Shuguang Li, Gloria Lee, Patricia J. Blanche, Wael A. Salameh, W. Henry Benner, Richard E. Reitz, Ronald M. Krauss, Direct Determination of Lipoprotein Particle Sizes and Concentrations by Ion Mobility Analysis // Clinical Chemistry. 2008. № 54. P. 1307–1316.
13. Magalf Lovino, M. Fernanda Cardinal, Diana B.V. Zubiri, Delia L. Bernik, Electronic nose screening of ethanol release during sol–gel encapsulation: A novel non-invasive method to test silica polymerization // Biosensors and Bioelectronics. 2005. Vol. 21. Issue 6. P. 857–862.
14. HE Liu, LIANG Gui-Zhao, LI Zhi-Liang, Molecular Structural Characterization and Quantitative Prediction of Reduced Ion Mobility Constants for Diversified Organic Compounds // Chinese J. Struct. Chem. 2008. Vol. 27. № 10. P. 1187–1194.
15. Shinji Ohmori, YasuoOhno, Tadashi Makino, Toshio Kashiara, Application of an electronic nose system for evaluation of unpleasant odor in coated tablets // European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics. 2005. Vol. 59. Issue 2. P. 289–297.
16. Lei Zhou, AshishRai, Nicholas Piekielek, Xiaofei Ma, Michael R. Zachariah, Ion-Mobility Spectrometry of Nickel Nanoparticle Oxidation Kinetics: Application to Energetic Materials // J. Phys. Chem. C. 2008. P. 16209–16218.
17. Brudzewski K., Osowski S., Markiewicz T., Ulaczyk J., Classification of gasoline with supplement of bio-products by means of an electronic nose and SVM neural network // Sensors and Actuators B: Chemical. 2006. Vol. 113. Issue 1. P. 135–141.
18. Sobański T., Szczurek A., Nitsch K., Licznarski B. W., Radwan W., Electronic nose applied to automotive fuel qualification // Sensors and Actuators B: Chemical. 2006. Vol. 116. Issues 1–2. P. 207–212.
19. Yinon J., Zitrin S., Modern Methods and Applications in Analysis of Explosives // John Wiley & Sons. 1993. Chichester. – England.