

## Двухмембранная система ввода пробы в масс-спектрометр для исследования выдыхаемого воздуха

© В. Коган,<sup>1</sup> А.С. Антонов,<sup>1</sup> Ю.В. Чичагов,<sup>1</sup> О.С. Викторова-Леклерк,<sup>1</sup> И.В. Викторов,<sup>1</sup> А.В. Козленок<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Физико-технический институт им. А.Ф.Иоффе РАН,  
194021 Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup> Федеральный медицинский исследовательский центр им. Алмазова,  
197341 Санкт-Петербург, Россия  
e-mail: Viktor.Kogan@mail.ioffe.ru, vtkogan@hotmail.com

(Поступило в Редакцию 1 июня 2017 г. В окончательной редакции 19 февраля 2018 г.)

Описана двухмембранная система ввода пробы, позволяющая проводить масс-спектрометрическое определение летучих органических соединений в воздухе, обеспечивая при этом пределы их обнаружения от долей миллиардной части состава пробы (долей ppb) в режиме реального времени с задержкой отклика от единиц до десятков секунд. Она включает два мембранных интерфейса, разделенных объемом, давление газа в котором поддерживается через канал с регулируемым сечением откачки. Представлены результаты численного моделирования и экспериментальной проверки системы. Описана методика выбора и расчета параметров системы. Обсуждена возможность применения рассмотренной системы для диагностики заболеваний по следовым количествам биомаркеров в выдыхаемом воздухе.

DOI: 10.21883/JTF.2018.10.46507.2372

### Введение

Достижение низких пределов обнаружения (от долей ppb) летучих органических соединений в воздушных пробах при изучении динамики процессов с характерными временами секунды и менее, например, диагностика заболеваний по составу выдыхаемого воздуха, наилучшим образом осуществляется инструментами Proton Transfer Reaction Mass-Spectrometry (PTR-MS) [1] и Selected Ion Flow Tube Mass-Spectrometry (SIFT-MS) [2]. Линейки таких инструментов включают приборы с разными возможностями и позволяют достигать пределов определения на уровне ppt [3–6], но все они отличаются сложностью процедуры измерения и дороговизной. В то же время по своим возможностям к ним приближается более простой метод масс-спектрометрии с использованием мембранных интерфейсов (Membrane Introduction Mass Spectrometry, MIMS) [7,8]. За счет избирательной проницаемости используемых мембран MIMS позволяет добиваться высокой чувствительности для значительной группы целевых соединений. В процессе введения пробы в прибор происходит обогащение воздушной пробы целевыми соединениями до тысяч раз [9]. Тем не менее применение одиночного мембранного интерфейса часто оказывается недостаточным для достижения требуемых характеристик инструмента. Так, в медицине при проведении ранней диагностики заболеваний по составу выдыхаемого воздуха, предел определения биомаркеров должен находиться на уровне долей ppb.

В работах [10–12] показана принципиальная возможность применения многомембранных систем ввода для увеличения эффекта относительного обогащения пробы целевыми соединениями в процессе подачи ее в масс-спектрометр. Однако в этих работах не определены требования к параметрам многомембранных систем и к

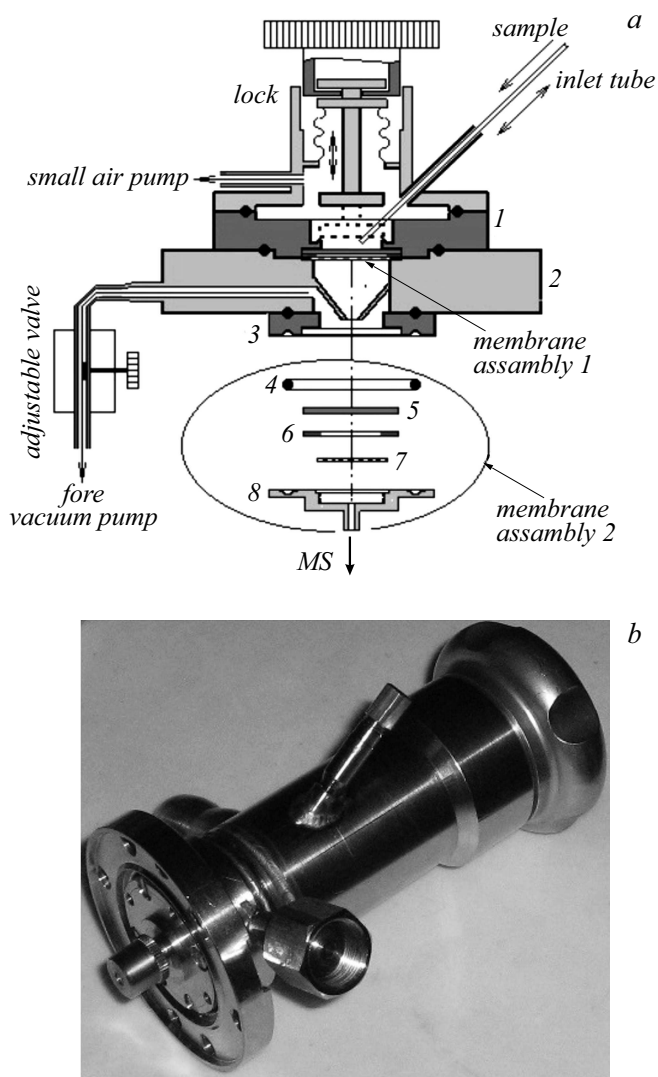
режиму ввода пробы, которые позволили бы перейти от относительного обогащения пробы к понижению предела обнаружения целевых соединений за счет введения дополнительной мембраны в систему ввода. Кроме того, в этих работах не рассматриваются вопросы влияния параметров системы ввода на задержку отклика прибора после изменения состава пробы, что важно при изучении динамики изучаемых процессов. В настоящей работе предпринята попытка обосновать выбор параметров, обеспечивающих максимальное обогащение и быстрое действие двухмембранной системы ввода пробы левеллиновского типа [13] для большой группы целевых соединений.

### 1. Приборы и материалы

В работе использован портативный масс-спектрометр с двойной фокусировкой, описанный в [14]. В качестве мембранного материала в работе использовались мембраны: SSP-M100, Specialty Silicone Products Inc., Ballston Spa, NY толщиной  $100\ \mu\text{m}$  и мембраны фирмы DOW Corning толщиной  $59\ \mu\text{m}$ .

### 2. Поток летучих соединений через двухмембранную систему

Оригинальная система ввода пробы представлена на рис. 1. Рассмотрение ее работы в квазистатическом режиме, обеспечивающем максимальное относительное обогащение пробы соединением  $j$ , для которого  $\sigma_j = \sigma_{j\ \text{max}}$ , целесообразно рассматривать отдельно для основного компонента воздушной пробы — азота, принимая упрощение  $\sigma_\alpha = \sigma_{\text{Nitrogen}}$ , и целевого соединения  $j$



**Рис. 1.** Двухмембранная система ввода: *a* — схема: 1 — затвор, 2 — корпус системы ввода, 3 — сопрягающее кольцо, 4 — уплотнение из витона, 5 — мембрана, 6 — силикиновое уплотнение, 7 — сетка для поддержания мембраны, 8 — фиксирующий фланец; *b* — внешний вид.

со следовой концентрации. Увеличение эффекта обогащения за счет второго мембранного интерфейса определяется выбором величины отношения давлений основного компонента в исходной воздушной смеси ( $P_{atm}$ ) и за первой мембраной ( $P_V$ ). Величина относительного обогащения пробы приближается к максимальному значению в случае выполнения условия

$$P_V/P_{atm} \Rightarrow \sigma_a^m/\sigma_{j_{max}}^m, \quad (1)$$

где  $\sigma_a^m$  — величина проницаемости первой мембраны для основных компонентов воздуха,  $\sigma_{j_{max}}^m$  — величина проницаемости первой мембраны для целевого соединения, обладающего наибольшей проникающей способностью через материал мембраны. Нарушение этого условия приводит к снижению эффекта обогащения пробы

соединением с  $\sigma_{j_{max}}^m$  из-за ограничения величины градиента его парциального давления в первой мембране.

Чтобы поддерживать выбранное значение  $P_V/P_{atm}$  (1), необходимо задать отношение проводимостей мембран  $T_a^m(\sigma_a)$  и канала вакуумной откачки из объема между мембранами  $T^{branch}$  выражением:

$$T_a^m/T^{branch} \approx P_V/P_{atm}. \quad (2)$$

В то же время проводимости мембранных интерфейсов  $T_j^m(\sigma_{max})$  для летучих соединений, обладающих максимальной проникающей способностью, должны быть сопоставимы с проводимостью канала вакуумной откачки  $T^{branch}$ , что обеспечивает попадание значительной части этих соединений в масс-спектрометр.

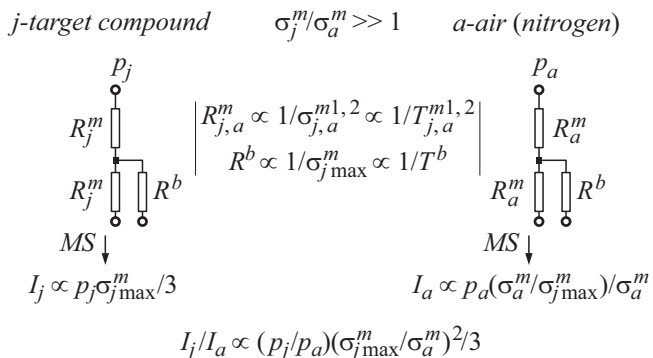
Эквивалентные схемы раздельного прохождения основного компонента воздуха и целевого компонента сквозь мембранную систему ввода показаны на рис. 2.

В предложенных схемах парциальные давления  $P$  веществ в пробе аналогичны потенциалам  $U$  в электрических схемах, сопротивления  $R$  соответствуют обратным значениям проводимостей мембранных интерфейсов  $T^m(\sigma)$  и проводимости канала вакуумной откачки  $T^{branch}$  из объема  $V$ , а токи  $I$  соответствуют потокам компонентов в системе.

Опираясь на эквивалентные схемы, выбираем оптимальные параметры, обеспечивающие эффект относительного обогащения потока за второй мембраной целевым соединением с проникающей способностью, близкой к максимальному  $\sim (1/3)(\sigma_{j_{max}}^m \sigma_a^m)^2$ . В то же время для целевых соединений  $j$  с меньшей величиной проникающей способности  $\sigma_j < \sigma_{j_{max}}$  величина относительного обогащения  $E_{d,j}$  приближается к значению

$$(\sigma_{j_{max}}^m/\sigma_a^m)^2. \quad (3)$$

Изменение величины потока целевых соединений в вакуумную камеру масс-спектрометра от времени через систему из 2-х мембран после внезапного изменения их содержания в пробе можно определить с помощью численного расчета.



**Рис. 2.** Эквивалентные схемы, для описания работы системы ввода. *j* — целевое соединение, *a* — воздух (компонента, преобладающая в пробе воздуха — азот), 1 — первая мембрана, 2 — вторая мембрана; *b* — канал вакуумной откачки из межмембранного объема  $V$ .

### Численное моделирование

Рассмотрим процесс прохождения летучих соединений через систему ввода, состоящую из 2-х мембран, во времени. Для этого, как в работе [11], каждый из мембранных интерфейсов мы мысленно разбиваем на  $n$  слоев толщиной  $h$ . Концентрацию газа внутри каждого слоя считаем однородной из-за малой его толщины. Непрерывное распределение концентрации компонентов по направлению их распространения заменяем дискретным набором значений матрицы  $c_{i,j}$ , состоящей из  $2n$  элементов, где первый индекс  $i$  соответствует числу мембран, а второй  $j$  — количеству слоев в них. Такие значения приписываются индексам только в данном разделе. Временной интервал нестационарного процесса диффузии от момента быстрого нарастания давления перед первой мембраной до установления стационарного процесса в ней делится на временные интервалы или шаги  $\Delta t$ . Если на шаге  $k$  концентрация в каждом слое известна, то плотность потока компонентов между слоями может быть рассчитана из уравнения

$$J_{i,j}^{(k)} = D \frac{c_{i,j}^{(k)} - c_{i,j+1}^{(k)}}{h}; \quad i = 1, 2; \quad j = 1 \dots n - 1, \quad (4)$$

которое является конечно-разностным аналогом 1-го уравнения Фика. Где  $J_{i,j}^{(k)}$  — плотность потока на шаге  $k$  из слоя  $j$  в слой  $j + 1$ . Изменение концентрации

компонентов внутри каждого слоя со временем рассчитывается из уравнения

$$c_{i,j}^{(k+1)} + \Delta t \frac{J_{i,j-1}^{(k)} - J_{i,j}^{(k)}}{h}; \quad i = 1, 2; \quad j = 1 \dots n - 1 \quad (5)$$

которое является конечно-разностным аналогом 2-го уравнения Фика. На границе мембраны концентрации компонентов испытывают скачок:

$$c_{in} = \mu c_{out}, \quad (6)$$

величина которого определяется коэффициентом распределения ( $\mu$ ).

В соответствии с условием (6) концентрация внутренних слоев мембраны определяется соотношениями

$$c_{1,1}^{(k)} = \mu \cdot C_0, \quad c_{1,n}^{(k)} = c_{2,1}^{(k)} = \mu \cdot C_1^{(k)}, \quad c_{2,n}^{(k)} = \mu \cdot C_2, \quad (7)$$

где  $C_0 = \text{const}$  — концентрация газа в исходном образце ( $t = 0$ ),  $C_2 = 0$  — концентрация газа в вакуумной камере масс-спектрометра,  $C_1^{(k)}$  — концентрация газа в объеме между мембранами в момент времени  $t = k\Delta t$ , рассчитывается для каждого временного шага. Для этих целей вводится эффективный объем  $V'$ , который учитывает объем между мембранами  $V$  и емкость пограничных слоев соседних мембран.

В отличие от системы ввода, описанной в работе [11], в рассматриваемой системе для поддержания эффекта обогащения пробы целевыми соединениями из объема между мембранами осуществляется откачка через канал, проводимость которого определяется режимом перетекания газовой смеси. Учитывая требования к давлению в объеме  $V$  в установившемся режиме и характер изменения этого давления из-за переходных процессов в мембране, можно ограничиться рассмотрением лишь ламинарного характера потока,  $T^{\text{branch}} \propto P_v$ .

Обозначим потоки, а) — вытекающий в объем между мембранами  $J_{1,n-1}$ , б) — вытекающий из него через вторую мембрану  $J_{2,1}$ , и с) — через канал откачки  $J_{\text{branch}}$ . Тогда изменение концентрации в объеме  $V$  определяется из уравнения

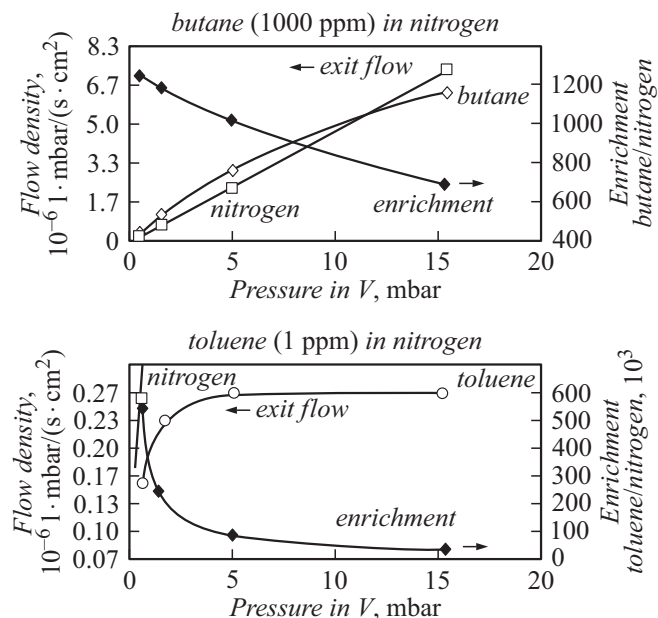
$$C^{(k+1)} = C^{(k)} + \Delta t \cdot S \frac{J_{1,n-1}^{(k)} - J_{2,1}^{(k)} - J_{\text{branch}}^{(k)}}{V'}, \quad (8)$$

где  $V' = V + 2Sh\mu$ .

Используя уравнения (4)–(8) и начальные условия  $c_{1,1}^{(0)} = \mu C_0$ ,  $c_{i,j}^{(0)} = 0$  ( $c_{1,1}^{(0)} \notin c_{i,j}^{(0)}$ ), можно определить плотность потока компонента на выходе системы ввода пробы для любого момента времени:

$$I_{\text{exit}}(k\Delta t) = J_{2,n-1}^{(k)}. \quad (9)$$

Предложенный алгоритм позволяет рассчитать зависимости потоков компонентов в масс-спектрометр от времени после изменения их концентрации в образце.



**Рис. 3.** Потоки плотностей азота, бутана и толуола за второй мембраной при их исходной концентрации соответственно  $C_{0,N} = 78\%$ ,  $C_{0,but} = 1000$  ppm,  $C_{0,tol} = 1$  ppm; при величинах относительной проницаемости мембран  $\sigma_{but}^m / \sigma_N^m \sim 36$ ,  $\sigma_{tol}^m / \sigma_N^m \sim 1000$  [9] и факторы обогащения пробы летучими соединениями благодаря системе ввода в зависимости от давления в межмембранном объеме  $V$ . Приведены результаты для мембран толщиной  $30 \mu\text{m}$ . При использовании мембран произвольных толщин  $l_d$  следует величину потока плотности домножить на отношение  $l_{30} / l_d$ .

Таблица 1. Характерные пики масс-спектров некоторых биомаркеров заболеваний

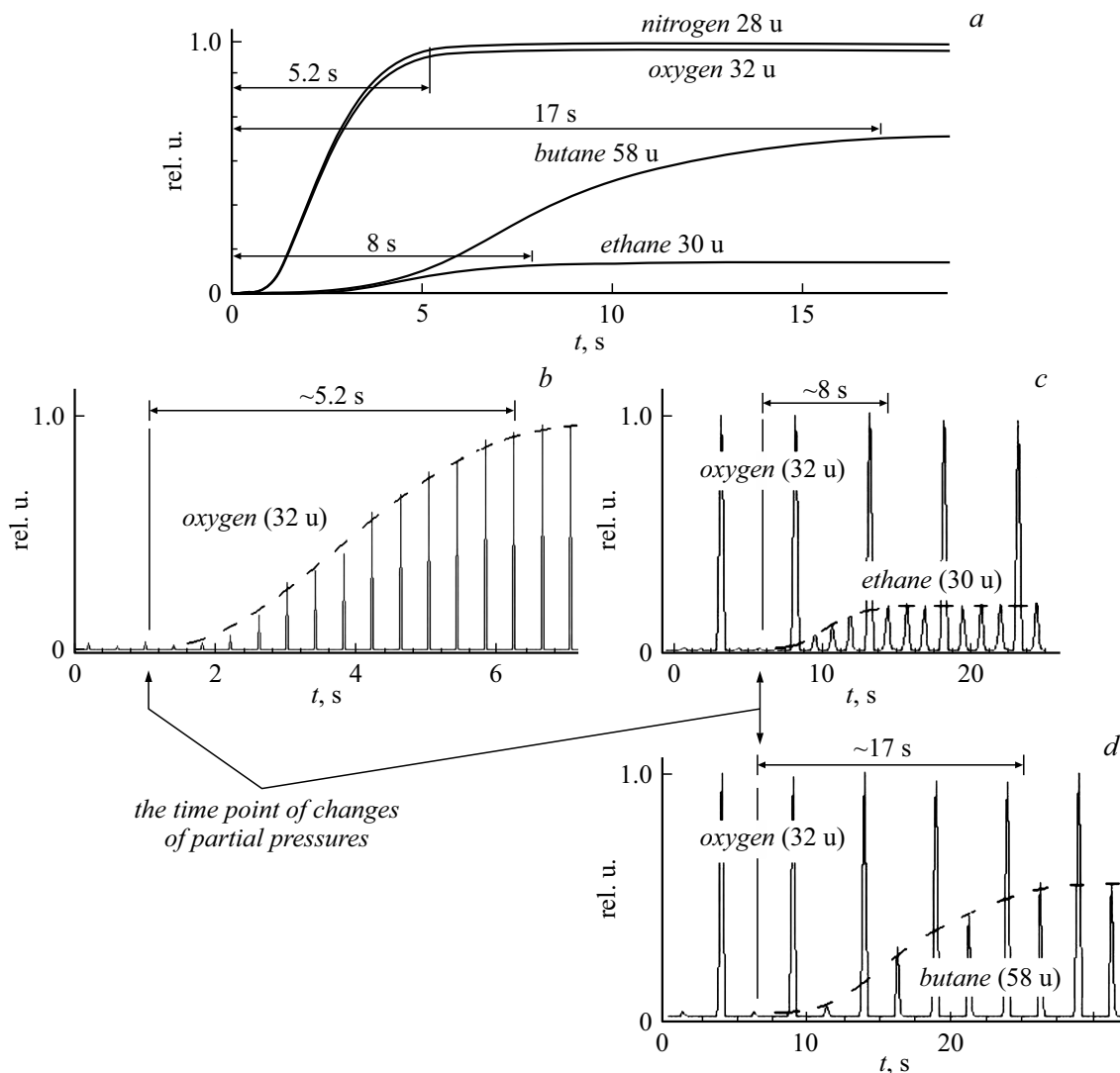
Биомаркер	$(\sigma_j^m / \sigma_N^m)$	Болезнь				
		<sup>1</sup> LC	<sup>1</sup> BC <sup>3</sup> LFD	<sup>4</sup> РТВ	<sup>5</sup> LP	<sup>6</sup> А
Толуол <sup>1</sup>	(~ 1000)	92				
Анилин	(~ 1000)	93				
Стирол <sup>1</sup>	(~ 1000)	104				
Изопрен <sup>1,4</sup>	(~ 500)	67; 68				
Метил-циклопентан <sup>1,2</sup>	(~ 800)	84	84			
Циклогексан <sup>1,2</sup>	(~ 300)	84	84			
1-Гексен <sup>1,2</sup>	(~ 600)	84	84			
Этилбензол <sup>1,2</sup>	(~ 1500)	106	106			
Ксилол <sup>1,2</sup>	(~ 1000)	106	106			
Пропилбензол <sup>1,2</sup>	(~ 1500)	120	120			
1,2,3-Триметил-бензол <sup>1,2</sup>	(~ 500)	105; 120	105; 120			
Ацетофенон <sup>1,2</sup>	(?)	105; 120	105; 120			
Гексан <sup>1,5</sup>	~ 300	86				86
Гептан-Ундекан <sup>1,5</sup>	~ 800	85				85
3-Метил-1-Н-индол <sup>6</sup>	~ 1000					
Нониловый альдегид <sup>6</sup>	(?)				114; 124	
1,2-диметил-циклогексан <sup>4</sup>	~ 500				97; 112	
1-Октен	(?)	112				
1,2,3,4-Тетраметил-бензол <sup>4</sup>	~ 500	119; 134				
Диметил сульфид <sup>3</sup>	~ 500			47; 65		
Диметил дисульфид <sup>3</sup>	~ 500			94		
Метантиол <sup>3</sup>	~ 500			47		
Этантиол <sup>3</sup>	~ 500			47; 62		

Примечание. <sup>1</sup> LC — рак легких, <sup>2</sup> BC — рак молочной железы, <sup>3</sup> LFD — дисфункция печени, <sup>4</sup> РТВ — туберкулез, <sup>5</sup> LP — окислительная дегградация липидов (последствие радиоактивного облучения), <sup>6</sup> А — аминурия.

Таблица 2. Относительные проницаемости мембран для тестовых соединений и факторы обогащения пробы этими соединениями

Тип системы ввода	Тип мембраны	Относительная проницаемость мембраны по сравнению с азотом	Фактор обогащения относительно азота	
			расчет	эксперимент
Система ввода с одной мембраной	SSP-M100 or SSP-M823 [18]	Кислород 2 [18] Этан ~ 8.5 [18] Бутан ~ 30 [18] Толуол ~ 30.5 [18]		~ 2 [19] ~ 10 [19] ~ 30 [19] ~ 30.5 [14]
	Dow Corning	Кислород 2 [9] Этан ~ 11.8 [9] Бутан ~ 36 [9] Толуол ~ 964 [9]		~ 2 [9] ~ 11.8 [9] ~ 36 [9] ~ 964 [9]
Система ввода с двумя мембранами	SSP-M100 or SSP-M823	Кислород 2 [18] Этан ~ 8.5 [18] Бутан ~ 30 [18] Толуол ~ 30.5 [18]	Кислород 4 Этан up to 100 Бутан up to 800 Толуол up to 850	~ 4* ~ 117* ~ 767*
	Dow Corning	Кислород 2 [9] Этан ~ 11.8 [9] Бутан ~ 36 [9] Толуол ~ 964 [9]	Кислород 4 Этан -up to 130 Бутан -up to 1200 Толуол -up to 1 · 10 <sup>5</sup>	~ 5 · 10 <sup>4</sup> *

Примечание. \* — результаты, полученные в настоящей работе



**Рис. 4.** Результаты численного моделирования отклика масс-спектрометра по характерным пикам азота (28 u), кислорода (32 u), этана (30 u) и бутана (58 u) после ступенчатого изменения их концентрации в пробе соответственно от 0 до 78%, от 0 до 21%, от 0 до 0.33% и от 0 до 0.33% (a). Экспериментальные данные отклика масс-спектрометра по характерным пикам кислорода (b), этана (c) и бутана (d), при тех же изменениях в пробе. Использована мембрана SSP-M100 толщиной 100 μm.

### Экспериментальная проверка результатов расчета

Параметры первой мембраны с учетом эквивалентной схемы (рис. 2) и особенностей ее конструкции выбираются близкими к параметрам второй мембраны, а величина объема между ними — возможно меньшей, чтобы уменьшить задержку отклика системы ввода. Величина проводимости канала откачки из объема между мембранами выбирается такой, чтобы поддерживать в нем давление  $P_V$ . Выбор толщины мембраны  $l$ , с одной стороны, должен отвечать требованию минимального времени отклика системы ввода, а с другой — прочности тонкого материала мембраны. Этим требованиям удовлетворяют мембраны от  $l_{30} = 30 \mu\text{m}$ . Однако производители мембран в настоящее время не выпускают материала толщиной менее 50–60 μm из-за ограниченного

спроса на них. Тем не менее технологии их изготовления существуют, и следует на них рассчитывать.

На рис. 3 представлены расчетные значения плотностей потоков целевых соединений на входе в масс-спектрометр и величин относительного обогащения пробы этими соединениями в зависимости от давления  $P_V$ . В качестве целевых соединений рассматриваются бутан и толуол. В интервале давлений  $0 < P_V < P_{\text{atm}}\sigma_a^m/\sigma_j^m$  величина относительного обогащения пробы близка к максимальному значению. В области давлений  $P_V > P_{\text{atm}}\sigma_a^m/\sigma_j^m$ , с ростом  $P_V$  величина потока  $I_j$  приближается к постоянному значению

$$I_j \delta I_a / \delta P_V^* (p_{j0}/p_{a0}) (\sigma_j^m/\sigma_a^m) P_{\text{atm}}, \quad (10)$$

где  $I_a$  — поток основного компонента пробы воздуха за второй мембраной,  $p_{a0}$  — парциальное давление

основного компонента и  $p_{j0}$  — парциальное давление целевого соединения в исходной пробе соответственно.

Различие величин проницаемости материала мембраны для разных компонентов в пробе приводит к фракционированию состава перед первой мембраной и, как следствие, к снижению эффекта обогащения целевыми соединениями. Чтобы свести к минимуму это фракционирование для большей части исследуемых соединений, необходимо ограничить поток пробы со стороны минимального значения величиной:

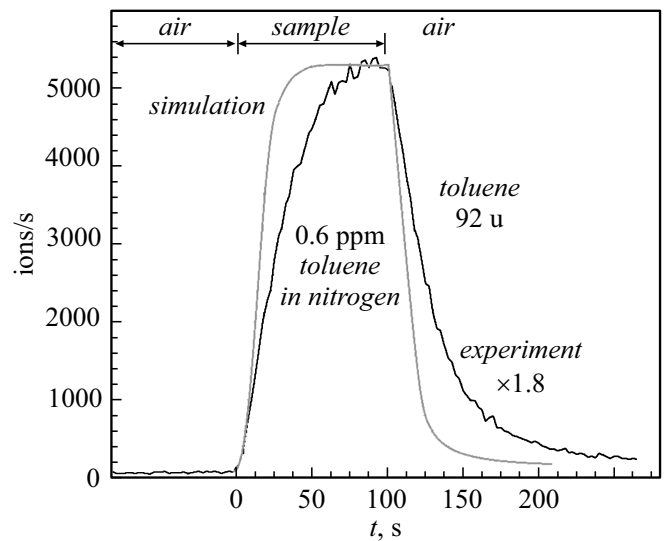
$$w_{\text{sampl}} > 4 \cdot 10^3 l_{30} l_d S q (1 \cdot \text{bar/min}), \quad (11)$$

где  $I'_a$  — поток плотности основных компонентов воздушной смеси через первую мембрану,  $l_d$  — толщина,  $Sq$  — площадь используемой мембраны.

В качестве тестовых соединений в эксперименте использовались такие соединения как этан, бутан и толуол. Этан и бутан имеют скромную величину проникающей способности через мембрану, и служат прежде всего для экспериментального подтверждения результатов численного моделирования. Толуол же обладает высокой проникающей способностью, как и значительная группа целевых соединений, рассматриваемых в медицине в качестве маркеров заболеваний. [15–17]. В табл. 1 представлена группа соединений (а точнее, характерных пиков их спектров масс), связанных с определенными заболеваниями, а также коэффициенты обогащения воздушной пробы этими соединениями относительно азота при прохождении через одну мембрану  $\sigma_j^m / \sigma_N^m$ . Из табл. 1 видно, что эффект обогащения воздушной пробы представленными целевыми соединениями составляет величину порядка той, которая определена для толуола.

Сопоставление результатов эксперимента и расчета проводилось для прототипа системы ввода с мембранами SSP-100 площадью  $3 \text{ cm}^2$ , толщиной  $100 \mu\text{m}$ , и мембранами DOW Corning площадью  $6 \text{ cm}^2$ , толщиной  $59 \mu\text{m}$ . В табл. 2 приведены значения проницаемостей мембран. Величина рабочей площади поверхности выбранных для испытания мембран объясняется вынужденным ограничением подводимой пробы, из-за большой величины проницаемости мембран для попадающих в масс-спектрометр паров воды и ее неопределенности, особенно при изучении выдыхаемого человеком влажного воздуха.

В эксперименте с мембраной SSP-100 в качестве тестовых соединений использовались соединения с небольшими значениями  $\sigma_j^m$  (этан и бутан). Условия максимального относительного обогащения проб указанными соединениями уже при давлении  $P_v \sim 4 \text{ mbar}$  удовлетворяют соотношению (1). На рис. 4 представлены результаты расчета и эксперимента. Для того чтобы соотнести результаты экспериментальных данных и результаты расчета, авторам было необходимо учесть все коэффициенты перехода от потоковой характеристики каждого определяемого соединения к интенсивности его

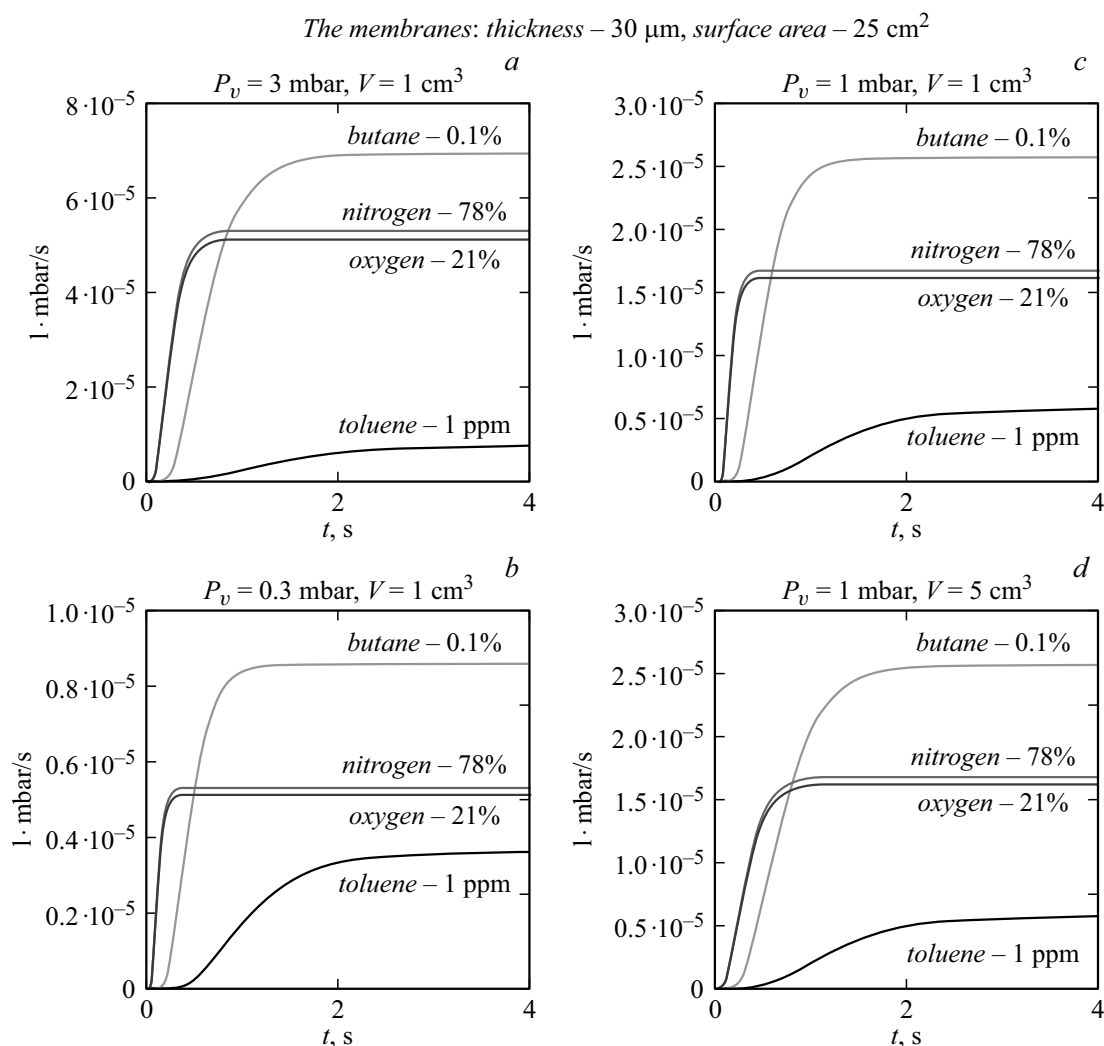


**Рис. 5.** Экспериментальные данные и результаты численного моделирования отклика масс-спектрометра по характерному пику толуола ( $92 \text{ u}$ ) на изменение его концентрации от  $0$  до  $0.6 \text{ ppm}$  в атмосфере азота.

характерного пика в спектре масс. При этом учитывалось сечение ионизации соединения при выбранной энергии ионизации, вклад характерного пика в площадь его полного масс-спектра, а также особенности функции отклика используемого в исследовании масс-спектрометра. Поскольку указанные параметры являются результатом исследований, проводимых авторами, то эти неопределенности складываются из погрешностей проведенных измерений.

Из табл. 2 видно, что величина относительного обогащения пробы целевыми соединениями достигает максимума (этан) или приближается к нему (бутан). Согласие между расчетом и экспериментом наблюдается не только по величине обогащения пробы в процессе подачи ее в масс-спектрометр, но и по величине запаздывания отклика системы относительно момента изменения состава пробы (рис. 4).

Эксперимент с применением мембраны DOW Corning демонстрирует ее возможность многократно обогащать пробу соединениями, для которых велика величина  $\sigma_j^m$  (например, толуол), даже если условия напуска не обеспечивают максимального обогащения (1). Результаты эксперимента при давлении  $P_v \sim 4 \cdot 10^2 \text{ Pa}$  и ограниченной площади мембраны представлены на рис. 5 и в табл. 2. В эксперименте с толуолом наблюдается отличие от расчетного значения, как в отношении обогащения пробы ( $\sim$  вдвое ниже расчетного), так и в отношении времени запаздывания отклика сигнала ( $\sim$  вдвое превышает расчетное). Такое отличие прежде всего связано с недостатком ротации газовой смеси перед мембранами, что особенно сказывается на фракционировании в межмембранном объеме соединений с высокими значениями  $\sigma_j^m$ .



**Рис. 6.** Результаты численного моделирования системы ввода с оптимальными параметрами. Величина отклика системы ввода пробы после скачкообразного изменения концентрации соединения в пробе при разных давлениях  $P_v$  (a-c) и отличающихся межмембранных объемах  $V$  (c, d).

### Выбор параметров системы ввода

При определении следовых концентраций VOCs в пробах воздуха размеры мембран определяются допустимым потоком пробы в камеру масс-спектрометра. Большую часть потока воздушной пробы, проходящего в масс-спектрометр через двухмембранную систему ввода, составляют такие компоненты, как азот и пары воды. Это объясняется тем, что азот является преобладающим в исходной смеси и, несмотря на низкую проникающую способность через мембрану, остается таковым в потоке в вакуумную камеру масс-спектрометра. Существенную конкуренцию азоту составляют пары воды, абсолютная концентрация которых в атмосферном воздухе может колебаться от  $10^{-4}$  до  $10^{-3}$  (и даже  $10^{-2}$ ) g/g, а проникающая способность через мембрану  $\sigma_{\text{vaporm}}$  на два порядка выше, чем у азота. В связи с этим использование двухмембранной системы приводит к тому, что поток пара в масс-спектрометр может существенно превышать поток

азота, а величина этого потока находится в зависимости от влажности исследуемого воздуха. Потоки именно этих двух составляющих воздушной смеси и необходимо соотносить с производительностью высоковакуумного насоса, который предполагается использовать при применении двухмембранной системы.

Ограничим наше рассмотрение применением системы ввода для масс-спектрометров, в высоковакуумной части которых поддерживается рабочее давление  $P_{ms} \leq 10^{-4}$  Pa, а производительность высоковакуумных насосов по азоту  $w$  составляет величину, способную поддерживать это давление при потоке азота в прибор на уровне  $\sim 1.4 \cdot 10^{-3}$  l Pa/s. При этом выбор производительности насоса зависит от наибольшей предполагаемой влажности воздушных проб, на работу с которыми рассчитан инструмент. Такой выбор позволит учесть вклад паров воды, которые становятся преобладающими в потоке на входе в масс-спектрометр из-за значительной величины  $\sigma_{\text{vaporm}} \sim 100\sigma_a^m$ .

Известно, что для большей части целевых соединений проницаемость мембраны ограничена соотношением  $20\sigma_a^m < \sigma_j^m < 1000\sigma_a^m$  [9], а относительное обогащение воздушной пробы этими соединениями может приближаться к максимальному значению  $(\sigma_j^m/\sigma_a^m)^2$  только в случае выполнения соотношения (1). Поэтому необходимым условием приблизиться к максимальной относительной чувствительности для целевых соединений, включая те, для которых отношение  $\sigma_j^m/\sigma_a^m$  близко к максимальному, является поддержание величины давления  $P_V \leq 1 \cdot 10^2$  Па. При выборе мембран остановимся на материале DOW Corning, толщиной  $l_{30} = 30 \mu\text{m}$ , который следует и допустимо использовать для достижения максимального эффекта обогащения большей части летучих соединений, а также для обеспечения экспрессности измерений при приемлемой механической прочности интерфейса. Площадь мембраны  $S_q$  с учетом результатов работы [9] составляет  $\sim 25 \text{cm}^2$ . На рис. 6 можно наблюдать результаты расчета отклика системы ввода, проведенного по предложенному в настоящей работе алгоритму. Показана зависимость характеристик системы ввода пробы от давления  $P_V$  и объема  $V$  при допустимой для выбранных условий эксперимента площади мембранного интерфейса.

## Заключение

В работе рассмотрен один из путей снижения пределов определения летучих органических соединений в воздушных пробах масс-спектрометрическим способом за счет применения системы ввода, включающей две мембраны, при минимально допустимой величине задержки отклика инструмента. Параметры системы могут быть оценены с приемлемой точностью благодаря представленному в работе алгоритму расчета. Расчет по предложенному алгоритму позволяет оценить степень влияния каждого из параметров и выбрать режим максимально возможного потока целевого соединения в масс-спектрометр, а также минимальную задержку отклика на изменение состава исходной пробы. Наибольшее систематическое отклонение характеристик реального потока от данных расчета наблюдается для соединений с максимальными значениями  $\sigma_j^m$  и в предложенной конструкции находится в пределах 100%. Такое отличие можно рассматривать как приемлемое, если учесть, что в процессе прохождения через интерфейс проба обогащается указанными соединениями до ста тысяч раз.

Одним из перспективных приложений обсуждаемой системы ввода является ее применение для обнаружения в пробах воздуха летучих органических соединений с высокими значениями  $\sigma_j^m > 100\sigma_a^m$  на уровне долей ppb. К подобным соединениям прежде всего следует отнести большую группу биомаркеров заболеваний, содержащихся в выдыхаемом человеком воздухе. Важным аргументом в пользу применения рассматриваемой системы для диагностики патологий по выдыхаемому воздуху является и то, что она допускает проведение анализа при

значительном потоке подводимой пробы ( $\sim 1 \text{l/min}$ ), что необходимо для обеспечения низких пределов обнаружения. Сравнительная простота инструмента позволяет рассчитывать на возможность его широкого применения.

Авторы благодарят фирму DOW CORNING за содействие в выборе материала мембраны и предоставлении его для настоящего проекта, а также Фонд содействия развитию малого бизнеса за частичную финансовую поддержку контрактом ВН 0021774.

## Список литературы

- [1] *Lindinger W., Hansel A., Jordan A.* // Int. J. Mass Spectrom. Ion Processes. 1998. Vol. 173. P. 191–241.
- [2] *Adams N.G., Smith D.* // Int. Ion Phys. 1976. Vol. 21. P. 349–359.
- [3] *Lourenço C., Turner C.* // Metabolites. 2014. Vol. 4. P. 465–498.
- [4] *Amann A., Smith D.* Volatile biomarkers (Chapters 3,4). Elsevier, 2013. 565 p.
- [5] *Boots A.W., Berkel J.J.B.N., Dallinga J.W., Smolinska A., Wouters E.F., Schooten F.J.* // J. Breath Res. 2012. Vol. 6. P. 027108.
- [6] 6th International Conference on Proton Transfer Reacrevoltqnton Mass Spectrometry and its Applications. Editors: Hanse A., Dunk J. ©innsbruck university press, Obergurgl, Austria, 2013. 248 p.
- [7] *Johnson R.C., Cooks R.G., Allen T.M., Cisper M.E., Hemberger P.H.* // Mass Spectrometry Reviews. 2000. Vol. 19. N 1. P. 1–37.
- [8] *Overney F.L., Enke C.G.* // J. Am. Soc. Mass Spectrom. 1996. Vol. 7. P. 93–100.
- [9] *LaPack M.A., Tou J.C., Mc Guffin V.L., Enke C.G.* // J. Membr. Sci. 1994. Vol. 86. P. 263–280.
- [10] *Ketola R.A., Kotiaho T., Cisper M.E., Allen T.M.* // J. Mass Spectrom. 2002. Vol. 37. P. 457–476.
- [11] *Viktorova O.S., Kogan V.T., Manninen S.A., Kotiaho T., Ketola R.A., Dubenskii B.M., Parinov S.P., Smirnov O.V.* // J. Am. Soc. Mass Spectrom. 2004. Vol. 15. P. 823–831.
- [12] *Коган В.Т., Викторова О.С., Викторов И.В.* // ПТЭ. 2005. Вып. 1. С. 1001–1004.
- [13] *Llewellyn P.M., Littlejohn D.P.* Abstracts of Papers. Conf. on Analytical Chemistry and Applied Spectroscopy, Pittsburgh, USA. 1966.
- [14] *Коган В.Т., Козленок А.В., Чичагов Ю.В., Антонов А.С., Лебедев Д.С., Богданов А.А., Морошкин В.С., Березина А.В., Викторова-Леклерк О.С., Власов С.А., Тубольцев Ю.В.* // ЖТФ. 2015. Т. 85. Вып. 10. С. 135–140.
- [15] *Buszewski B., Keszy M., Ligor T., Amann A.* // Biomed. Chromatogr. 2007. Vol. 21. P. 553.
- [16] *Boots A.W., van Berkel J.J.B.N., Dallinga J.W., Smolinska A., Wouters E.F., van Schooten F.J.* // J. Breath Res. 2012. Vol. 6. P. 027108.
- [17] *Miekisch W., Schubert J.K., Noeldge-Schomburg G.F.* // Clin. Chim. Acta. 2004. Vol. 347. P. 25–39.
- [18] Specialty Silicone Products, Inc. <http://www.sspinc.com/>
- [19] *Коган В.Т., Антонов А.С., Лебедев Д.С., Козленок А.В., Власов С.А., Чичагов Ю.В., Викторов И.В.* // ПТЭ. 2013. Вып. 4. С. 112–116.