

Масс-спектрометрия DART и ее применение в химическом анализе

Е.С.Чернецова, Г.Е.Морлок, И.А.Ревельский

Российский университет дружбы народов, Управление по науке и инновациям

117198 Москва, ул. Миклухо-Маклая, 8/2, факс (495) 433–1511

Российский научный центр «Курчатовский институт», НБИК-центр

123182 Москва, пл. Акад. Курчатова, 1, факс (499) 196–7723

Институт пищевой химии Университета Хозэнхайм

70599 Штутгарт, Гарбеништрассе, 28, Германия, факс +49(711)4592–4096

Московский государственный университет им. М.В.Ломоносова, Химический факультет

119991 Москва, Ленинские горы, 1, факс (495) 939–4675

Представлен обзор литературы по фундаментальным и прикладным аспектам масс-спектрометрии DART. Рассмотрены принципы ионизации DART и основные параметры, влияющие на аналитические характеристики рассматриваемого метода и масс-спектры определяемых соединений. Обсуждены достоинства и ограничения масс-спектрометрии DART, указаны существующие и перспективные области ее применения.

Библиография — 120 ссылок.

Оглавление

I. Введение	249
II. Принципы ионизации DART	250
III. Параметры, влияющие на масс-спектры DART	252
IV. Области применения масс-спектрометрии DART	258
V. Сочетание масс-спектрометрии DART с пробоподготовкой и хроматографией	265
VI. Заключение	267

I. Введение

Отличием масс-спектрометрии DART (Direct Analysis in Real Time — прямой анализ в реальном времени) от традиционной масс-спектрометрии является ионизация низкомолеку-

лярных соединений с поверхности твердых или жидких объектов в потоке газа, при этом не обязательны такие стадии, как пробоподготовка или хроматографическое разделение компонентов анализируемых смесей.[†]

Источник DART запатентован в 2005 г.,¹ тогда же появилась и первая публикация о DART-MS.² Однако известно, что прототип коммерческого источника DART использовали в вооруженных силах США с 2002 г.³ По мнению автора публикации⁴, изобретение источника DART — наиболее значимое событие в области масс-спектрометрии после изобретения методов электрораспыления и матрично-активированной лазерной десорбции/ионизации (MALDI). В настоящее время исследования в области DART-MS бурно развиваются и число публикаций, посвященных данному методу и его аналитическим применениям, увеличивается год от года.

С помощью DART-MS можно проводить быстрый бесконтактный анализ различных образцов. Твердые образцы

Е.С.Чернецова. Кандидат химических наук, старший научный сотрудник РУДН; ведущий специалист РНЦ «Курчатовский институт». Телефон: (915)263–7625, e-mail: chern_es@mail.ru
Область научных интересов: масс-спектрометрия, метод DART-MS, химический анализ, хромато-масс-спектрометрия.
Г.Е.Морлок. Профессор Института пищевой химии Университета Хозэнхайм. Телефон: +49(711)4592–4094, e-mail: gerda.morlock@uni-hohenheim.de
Область научных интересов: тонкослойная хроматография, масс-спектрометрия, химический анализ.

И.А.Ревельский. Доктор химических наук, профессор кафедры аналитической химии МГУ. Телефон: (495)939–4318, e-mail: revelsky@environment.chem.msu.ru
Область научных интересов: методы газовой и высокоэффективной хромато-масс-спектрометрии, элементный анализ, анализ сложных многокомпонентных смесей.

Дата поступления 15 ноября 2010 г.

[†] Аббревиатура DART имеет дополнительный смысл: слово Dart в переводе с английского языка означает «стрела», что отражает высокую экспрессность и точность метода. Предложить аналогичную аббревиатуру на русском языке, в полной мере соответствующую английскому названию, трудно, поэтому здесь и далее будем использовать аббревиатуры DART и DART-MS — масс-спектрометрия DART.

чаще всего вносят в область ионизации пинцетом, а жидкости — стеклянной/полимерной палочкой. Происходит испарение/десорбция анализируемых веществ (аналитов) с поверхности образца в потоке гелия или азота и их ионизация, протекающая соответственно с участием метастабильных атомов или молекул (либо ионов-реагентов). Ионизируются лишь низкомолекулярные компоненты, поэтому удается избежать влияния высокомолекулярных составляющих матрицы. Интерес представляет не только идентификация аналитов, но и определение их количеств.

К настоящему времени не опубликовано ни одной обзорной работы, целиком посвященной DART-MS и ее аналитическим применениям. Единственный обзор⁵ ограничен качественным и количественным определением лекарственных веществ в различных образцах, в нем не рассматриваются физические основы DART-MS и параметры, влияющие на аналитические характеристики этого метода и масс-спектры соединений.

II. Принципы ионизации DART

Схемы источника DART приведены на рис. 1. Поток газа проходит через область разряда, в которой образуются ионы, электроны и метастабильные (возбужденные) частицы — молекулы или атомы.

Имеются разногласия по вопросу о природе разряда в источнике DART. В первых публикациях изобретатели

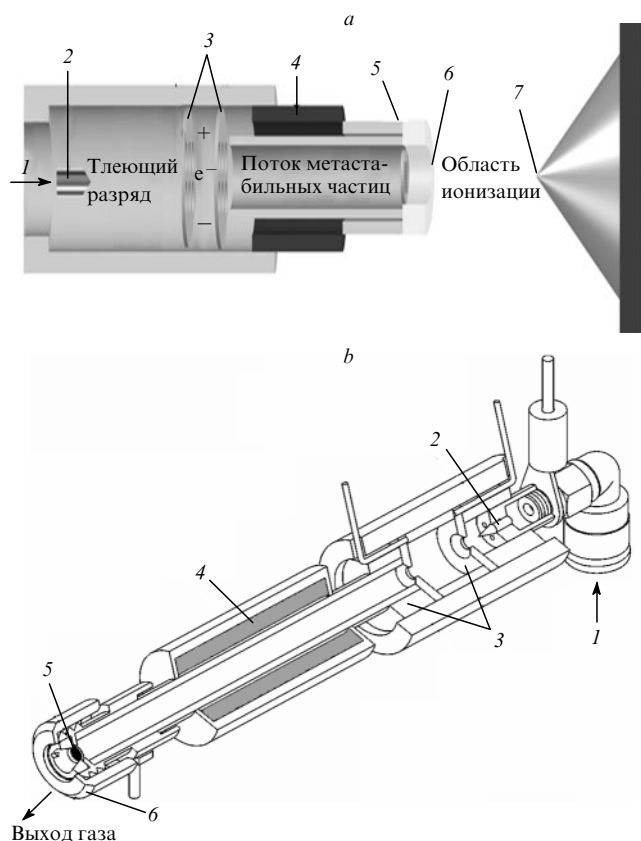


Рис. 1. Общая (а) и детальная (б) схемы источника DART.²

1 — подача газа, 2 — иглообразный электрод, 3 — дисковые электроды, 4 — нагреватель газа, 5 — решетчатый электрод, 6 — уплотняющий колпачок, 7 — вход в масс-спектрометр.

DART-MS Коди и Ларамее^{2,6} ввели термин «электрический разряд», не уточнив его природу. В работе⁷ утверждается, что в источнике используется коронный разряд. Этот факт подтверждает и классификация разрядов в зависимости от прикладываемой к электродам разности потенциалов:⁸ десятки вольт — дуговой разряд, сотни вольт — тлеющий разряд, несколько киловольт — коронный разряд. Проведено детальное исследование свойств разряда в источнике DART путем изучения ионов-реагентов, откликов на модельное соединение (ферроцен), а также температурного профиля потока инертного газа, используемого для десорбции и ионизации. Сделан вывод, что разряд в источнике DART можно отнести к переходному типу — от коронного к тлеющему. Однако в последней работе Коди,⁹ посвященной исследованию механизма ионизации в источнике, подчеркивается, что в нем реализуется не коронный, а тлеющий разряд.

В камере разряда по мере прохождения газа через источник образуются ионы, электроны и возбужденные атомы или молекулы, а затем большинство заряженных частиц удаляется на электродах,⁶ т.е. из источника выходит поток метастабильных частиц газа.[‡] Кроме того, газ нагревают для обеспечения термодесорбции молекул аналитов. Поток газа из источника направляют непосредственно на исследуемый образец, помещенный в воздушный зазор между этим источником и входом в масс-анализатор. В большинстве экспериментов с использованием DART-MS используют гелий чистотой 99.999%. Изобретатели метода DART-MS обсуждали также возможность использования неона и азота,^{2,6,9} но ни одной работы о применении неона до сих пор не опубликовано. В отношении аргона отмечают, что метастабильные атомы этого газа быстро теряют энергию в присутствии влаги атмосферного воздуха в результате реакции, включающей гомолитический разрыв связи в молекуле воды без сопутствующего образования ионов,⁶ поэтому данный газ плохо подходит для DART-MS. Однако в 2010 г. появилась первая публикация¹⁰ о применении аргона. В этом случае осуществлялась селективная ионизация меламина с участием ионов-реагентов, образованных за счет ионизации паров ацетилацетона и пиридина, в отсутствие кластеров воды.

В большинстве работ использовали следующие условия ионизации DART, изначально предложенные Коди и Ларамее:² потенциал на газоразрядной игле в источнике — от 1 до 5 кВ, первый перфорированный дисковый электрод заземлен, а значения потенциалов на втором перфорированном и на решетчатом электродах составляют около ± 100 и ± 250 В соответственно (знак плюс — в режиме регистрации положительных ионов, знак минус — в режиме регистрации отрицательных ионов). Скорость потока газа обычно ≥ 0.55 л·мин⁻¹, температура — от комнатной до 350°C. Ширина воздушного зазора между выходом из источника DART и входным отверстием скиммера или вакуумного интерфейса масс-спектрометра обычно колеблется в интервале от 5 до 25 мм.^{2,6,9}

Механизмы ионизации аналитов при использовании DART-MS сложны и изучены неполно. Большинство работ, посвященных их исследованию, выполнены с использованием гелия. Предполагается, что одновременно протекают

[‡] Механизмы процессов, происходящих в источнике DART, сложны и до конца не ясны. По мнению некоторых исследователей, в источнике не все ионы удаляются на электродах, поэтому из источника выходит поток метастабильных частиц и ионов.

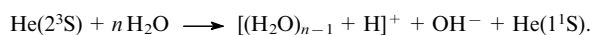
несколько сложных процессов в зависимости от сродства к протону и потенциала ионизации аналита, его концентрации в образце, полярности и природы используемого газа, а также наличия вспомогательных реагентов.² В некоторых публикациях проводится аналогия механизмов ионизации DART, с одной стороны, и фото- и химической ионизации при атмосферном давлении — с другой.^{9, 11}

При использовании потока азота или неона первой стадией образования катионов считают ионизацию Пеннинга,^{6, 12} в процессе которой происходит перенос энергии «долгоживущего» метастабильного атома или молекулы в возбужденном состоянии (N^*) на молекулу аналита (M), в результате образуются молекулярный ион-радикал ($M^{+\cdot}$) и электрон



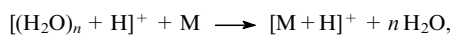
Этот процесс доминирует, если энергия ионизации молекулы M ниже внутренней энергии частицы N^* .

Энергия атома гелия в возбужденном (триплетном) состоянии составляет 19.8 эВ. Энергия ионизации атмосферных газов и молекул органических соединений обычно < 19.8 эВ. При использовании гелия доминирующим процессом является реакция^{6, 9}



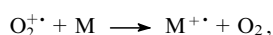
Сечение этой реакции составляет $\sim 100 \text{ \AA}^2$, и ее эффективность высока.^{6, 13} Поэтому в работе⁶ сделано предположение, что ионизация DART не зависит от влажности воздуха, хотя развернутого объяснения и экспериментальных данных, подтверждающих это предположение, не приведено. В действительности это не так.

Если сродство к протону молекулы аналита выше сродства к протону кластера воды, происходит перенос протона



причем в случае большой разности величин сродства к протону возможна также фрагментация ионов.

Изучено влияние условий эксперимента на образование молекулярных ионов алканов.⁹ При сокращении расстояния между выходом из источника DART и входом в масс-спектрометр до 5 мм и увеличении потенциала решетчатого электрода от 250 до 650 В изменялся масс-спектр фона: в нем появлялись интенсивные сигналы катион-радикала $\text{O}_2^{+\cdot}$. В условиях образования частиц $\text{O}_2^{+\cdot}$ изменялся механизм ионизации, и в масс-спектрах неполярных аналитов проявлялись сигналы $M^{+\cdot}$ и других нечетноэлектронных частиц, например $[M - \text{CO}]^{+\cdot}$, тогда как в обычных условиях в масс-спектрах преобладали сигналы протонированных молекул и других четноэлектронных частиц. Предположительно, механизм образования нечетноэлектронных ионов включал обмен зарядами между $\text{O}_2^{+\cdot}$ и молекулой аналита, если его энергия ионизации была меньше энергии ионизации $\text{O}_2^{+\cdot}$ (12.07 эВ):

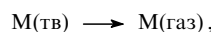


$\text{R}^{\cdot}$ — органический радикал, фрагмент молекулы.

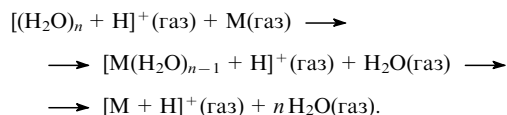
На образование ионов влияло расположение аналита: чем ближе образцы находились к выходу из источника

DART, тем больше образовывалось молекулярных ионов. В спектрах алканов наблюдали сигналы $[M - \text{H}]^+$, $[M + \text{O} - \text{H}]^+$, $[M + \text{O} - 3\text{H}]^+$, $[M + 2\text{O} - \text{H}]^+$, $[M + 2\text{O} - 3\text{H}]^+$, $[M + 3\text{O} - \text{H}]^+$, а также $[\text{C}_n\text{H}_{2n+1}]^+$, и $[\text{C}_n\text{H}_{2n-1}]^+$.

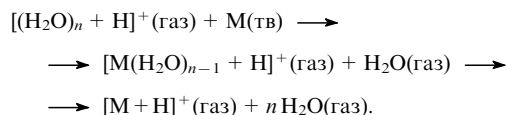
Авторами статьи¹⁴ предположено, что вначале имеет место термодесорбция аналита из твердого или жидкого состояния в газообразное



а затем уже происходит взаимодействие молекулы аналита с кластерными ионами воды



Кроме того, считается, что с кластерными ионами воды соединения с низким парциальным давлением паров могут взаимодействовать и в твердом состоянии



Этим можно объяснить ионизацию солей (например, *N,N*-диизопропиламиноэтилметилфосфонионой кислоты) в форме цвиттер-ионов.²

При уточнении механизма ионизации предложена так называемая концепция переходного микроокружения для режима регистрации катионов.¹⁵ В соответствии с этой концепцией учитываются термодинамические характеристики аналитов и матрицы, в которой находится образец. Считается, что механизм ионизации включает 9 газозависимых реакций (табл. 1).

Изучены масс-спектры ряда органических растворителей — акцепторов протонов, производных бензола, алканов и хлорированных производных метана.¹⁵ В спектрах акцепторов протонов преобладали сигналы ионов $[\text{Solv} + \text{H}]^+$ и $[2\text{Solv} + \text{H}]^+$, кроме того, для некоторых из них наблюдали сигналы ионов $[2\text{Solv} + \text{H} - \text{H}_2\text{O}]^+$ с относительной интенсивностью 15–16%. Для производных бензола преобладали сигналы ионов $\text{Solv}^{+\cdot}$ и $[\text{Solv} + \text{H}]^+$ и в случае фторированных производных бензола наблюдали также сигналы катионов $[\text{Solv} - \text{F} + \text{OH}]^+$, $[\text{Solv} - \text{F} + \text{H}_2\text{O}]^+$ и $[2\text{Solv} - 2\text{F} + \text{H}_2\text{O}]^+$. Для алканов наблюдали пики ионов $\text{Solv}^{+\cdot}$, $[\text{C}_n\text{H}_{2n+1}]^+$ и продуктов дегидрирования $[\text{Solv} - n\text{H}]^+$ ($n = 1, 2, 3$). В спектрах хлорированных производных метана отсутствовали сигналы катион-радикалов $M^{+\cdot}$ или ионов $[M + \text{H}]^+$, наблюдали только пики фрагментных ионов различного состава. Для CHCl_3 с добавками $15 \cdot 10^{-4}$ –0.75% других соединений (пентена, циклогексена или этанола) в зависимости от состава добавки наблюдали сигналы ионов $[\text{C}_n\text{H}_{2n+1}]^+$ ($n = 3-6$), $[\text{CHCl}_2]^+$, $[\text{CCl}_3]^+$, $[\text{C}_6\text{H}_{11}\text{Cl}]^+$ и даже $[(\text{C}_2\text{H}_5\text{OH})_n + \text{H}]^+$ ($n = 1, 2$). В подтверждение предложенного механизма для 10 соединений различных классов в растворах экспериментально показано, что наличие и интенсивности сигналов $M^{+\cdot}$ и $[M + \text{H}]^+$ зависели от используемого растворителя и концентрации аналитов в образцах. «Работоспособность» концепции была также подтверждена для твердых веществ с разным содержанием примесей. В заключение авторы работы¹⁵ сделали вывод, что в качестве растворителей для ионизации DART лучше всего использовать метанол, толуол, гексан и хлороформ и не следует применять

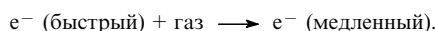
Таблица 1. Газофазные реакции, составляющие механизм ионизации DART.¹⁵

Номер	Уравнение реакции	Условия протекания
1	$\text{He}^* + \text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{He} + \text{H}_2\text{O}^{+\bullet} + \text{e}^-$	$E_m(\text{He}) > E_i(\text{H}_2\text{O})$
2	$\text{H}_2\text{O}^{+\bullet} + (\text{H}_2\text{O})_m \rightarrow \text{HO}^\bullet + [(\text{H}_2\text{O})_m + \text{H}]^+$	$A((\text{H}_2\text{O})_m) > A(\text{HO}^\bullet)$
3	$\text{He}^* + \text{Solv} \rightarrow \text{He} + \text{Solv}^{+\bullet} + \text{e}^-$	$E_m(\text{He}) > E_i(\text{Solv})$
4	$\text{Solv}^{+\bullet} + \text{Solv}_n \rightarrow [\text{Solv} - \text{H}]^\bullet + [\text{Solv}_n + \text{H}]^+$	$A(\text{Solv}_n) > A([\text{Solv} - \text{H}]^\bullet)$
5	$[(\text{H}_2\text{O})_m + \text{H}]^+ + \text{Solv}_n \rightarrow (\text{H}_2\text{O})_m + [\text{Solv}_n + \text{H}]^+$	$A(\text{Solv}_n) > A((\text{H}_2\text{O})_m)$
6	$[\text{Solv}_n + \text{H}]^+ + \text{M} \rightarrow \text{Solv}_n + [\text{M} + \text{H}]^+$	$A(\text{M}) > A(\text{Solv}_n) > A([\text{Solv} - \text{H}]^\bullet)$
7	$\text{Solv}^{+\bullet} + \text{M} \rightarrow [\text{Solv} - \text{H}]^\bullet + [\text{M} + \text{H}]^+$	$A(\text{M}) > A([\text{Solv} - \text{H}]^\bullet) > A(\text{Solv}_n)$
8	$\text{Solv}^{+\bullet} + \text{M} \rightarrow \text{Solv} + \text{M}^{+\bullet}$	$A([\text{Solv} - \text{H}]^\bullet) > A(\text{Solv}_n)$ и $E_i(\text{Solv}) > E_i(\text{M})$
9	$[(\text{H}_2\text{O})_m + \text{H}]^+ + \text{M} \rightarrow (\text{H}_2\text{O})_m + [\text{M} + \text{H}]^+$	Протекает при условии, что вклад конкурирующих реакций незначителен

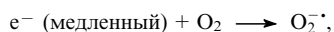
Примечание. Приняты следующие обозначения: $E_m(\text{He})$ — энергия атома гелия в метастабильном состоянии (19.8 эВ), $m = 1, 2$ или 3 , $n = 1$ или 2 , E_i — энергия ионизации, A — сродство к протону, Solv — молекула матрицы (растворителя).

тетрагидрофуран, этилацетат, диметилформамид и диметилсульфоксид.

Механизмы образования анионов при ионизации DART изучены в меньшей степени, чем катионов. Предполагается,^{2,16} что электроны, образовавшиеся в результате ионизации Пеннинга, быстро замедляются вследствие соударений с молекулами газа при атмосферном давлении

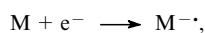


Затем медленные электроны захватываются кислородом атмосферы



в результате образуются ионы-радикалы $\text{O}_2^{\bullet-}$, реагирующие с молекулами аналита с образованием анионов. Утверждалось⁶ (без приведения соответствующих экспериментальных данных), что масс-спектры отрицательных ионов практически не меняются при использовании азота, неона или гелия, но чувствительность определения возрастала в ряду $\text{N}_2 < \text{Ne} < \text{He}$.

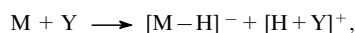
Регистрацию анионов используют реже, чем катионов. Опубликованы результаты исследования механизма формирования отрицательных ионов¹⁶ на примере 42 модельных соединений (фуллеренов, перфторуглеводородов, взрывчатых веществ, фенолов, полифторбифенилов и карбоновых кислот). На основе экспериментальных данных сделано заключение, что механизм ионизации DART при регистрации анионов подобен механизму фотоионизации при атмосферном давлении и включает реакции захвата электрона



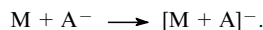
диссоциативного захвата электрона



элиминирования протона



присоединения аниона (галогена)



Поэтому в зависимости от класса соединений масс-спектры могут быть довольно сложными, а их интерпретация неоднозначна. Например, сообщалось¹⁶ о присутствии в спектрах алифатических перфторуглеводородов сигналов $\text{M}^{\bullet-}$ и $[\text{M} - \text{F}]^-$, в спектрах нитросодержащих соединений — сигналов $\text{M}^{\bullet-}$, $[\text{M} - \text{H}]^-$ и $[\text{M} - \text{NO}]^-$, в спектрах фенолов и их производных — сигналов $[\text{M} - \text{H}]^-$, в спектрах толуола и анизола — сигналов $[\text{M} - \text{H} + \text{O}]^-$, $[\text{M} - \text{CH}_3 + \text{O}]^-$ и $[\text{M} - \text{OCH}_3 + \text{O}]^-$, в спектрах тетрагидрофурана и 1,4-диоксана — сигналов $[\text{M} - \text{H} + \text{O}]^-$ и $[\text{M} - \text{H} + \text{O}_2]^-$.

III. Параметры, влияющие на масс-спектры DART

В публикациях^{2,6} отмечена относительная простота масс-спектров DART. Спектры, полученные в режиме регистрации положительных ионов, состояли из сигналов M^+ и $[\text{M} + \text{H}]^+$, а в режиме регистрации отрицательных ионов — из сигналов $[\text{M} - \text{H}]^-$. Впоследствии появились опровергающие эту информацию данные. В настоящее время очевидно, что масс-спектры DART могут быть как простыми, так и сложными в зависимости от класса соединений и параметров эксперимента.

Среди факторов, влияющих на масс-спектры, можно выделить следующие:

— обусловленные спецификой образца (составом и строением молекул определяемых соединений, составом матрицы образца);

— связанные с условиями эксперимента (с составом и скоростью потока газа, температурой и напряжением на электродах в источнике и на входе в масс-спектрометр, особенностями конструкции системы).

Ниже рассмотрено влияние этих факторов на масс-спектры. Особенности конструкции прибора не вынесены в отдельный раздел, так как их влияние тесно связано с другими параметрами системы (температурой, скоростью потока газа, конфигурацией интерфейса масс-анализатора).

1. Природа аналитов

Зависимость вида масс-спектров DART от природы аналитов мало изучена, и работ, обобщающих информацию по классам соединений, не опубликовано. В табл. 2 представлены сведения о закономерностях ионизации некоторых классов химических соединений.[§]

К данным этой таблицы следует относиться критически, так как не приведены ссылки на публикации и информация не является полной (не содержится, например, сведений о сигналах ионов $[\text{M} + \text{OH}]^+$ в масс-спектрах фосфорсодержащих боевых отравляющих веществ¹⁷). В частности, не указано,

§ Изначально эта таблица составлена Р.Коди и опубликована в Интернете на форуме «DART-MS Discussion Board» в разделе «Группы» ресурса www.google.ru.

Таблица 2. Сигналы, регистрируемые в масс-спектрах DART соединений различных классов.

Класс соединений	Положительные ионы	Отрицательные ионы	Примечание
Спирты	$[M + H]^+$, $[2M + H]^+$, $[M + H - H_2O]^+$ полиспирты требуют дериватизации	$[M - H]^-$ для фенолов	Часто происходит дегидрирование, для большинства спиртов с длиной цепи C_4 и более требуется дериватизация
Алканы	$M^{+ \cdot}$, $[M - H]^+$, алкильные фрагменты, ионы, образовавшиеся в результате окисления при участии NO^+		Если не установлен вакуумный интерфейс «Varip» и не удаляются пары воды, то образуются только ионы-радикалы $M^{+ \cdot}$
Алкены	Обычно $[M + H]^+$, некоторые фрагменты		
Амины, основания	$[M + H]^+$		
Аминокислоты	$[M + H]^+$, некоторые фрагментные ионы		Иногда целесообразно провести дериватизацию диметиламиноэтанолам
Ароматические соединения	$M^{+ \cdot}$, $[M - H]^+$; для некоторых алкилированных ароматических соединений возможно образование $[M - H]^+$		
Карбонилсодержащие соединения	$[M + H]^+$, $[M + NH_4]^+$		При использовании вакуумного интерфейса «Varip» преобладают ионы $[M + NH_4]^+$
Карбоновые кислоты	$[M + H - H_2O]^+$; в присутствии аммиака $[M + H]^+$, $[M + NH_4]^+$	$[M - H]^-$	
Углеводы	$[M + H]^+$ и продукты дегидратации для моно- и дисахаридов; более крупные молекулы требуют дериватизации		Весьма эффективна дериватизация <i>in situ</i> гидроксидом тетраметиламмония, при этом образуется аддукт с тетраметиламмонием. Если в соединении есть атом азота, наблюдаются ионы $[M + H]^+$
Эфиры	$[M + H]^+$, $[M + NH_4]^+$		При использовании вакуумного интерфейса «Varip» преобладают ионы $[M + NH_4]^+$
Взрывчатые вещества (гексоген, октоген, нитроглицерин, нитроглицерин, пентрит, тетрил)		$[M + Cl]^-$, $[M + CH_3CO_2]^-$, $[M + NO_3]^-$	В качестве газа-реагента используется CH_2Cl_2
Галогенуглеводороды (например, хлорированные) алканы	—	Cl^- , Cl_2^- , $[M - Cl]^-$ и др.	
Металлы	$M^{+ \cdot}$ и оксиды металлов		Возможно детектирование некоторых металлов при образовании летучих производных (например, ацетилацетонатов). При использовании очень высоких значений напряжения на конусе образуются ионы элементов или оксиды, или фрагменты гидроксидов
Ароматические соединения с нитрогруппами (включая взрывчатые вещества — тринитротолуол, динитротолуол)	$M^{+ \cdot}$, $[M + H]^+$	$M^{- \cdot}$, $[M - H]^-$	Пределы детектирования ниже при регистрации отрицательных ионов
Металлорганические соединения	$M^{+ \cdot}$, $[M + H]^+$	$M^{- \cdot}$, $[M - H]^-$	В зависимости от природы аналита может происходить отрыв лиганда с образованием положительного или отрицательного однозарядного иона
Пептиды	$[M + H]^+$, фрагментные ионы	$[M - H]^-$, фрагменты	В целом метод неэффективен, за исключением самых малых пептидов
Пероксиды	$[M + NH_4]^+$		
Белки	Не детектируются, в спектре могут присутствовать сигналы аминокислот		В целом метод неприменим
Соли	Катион	Анион	В зависимости от соединения

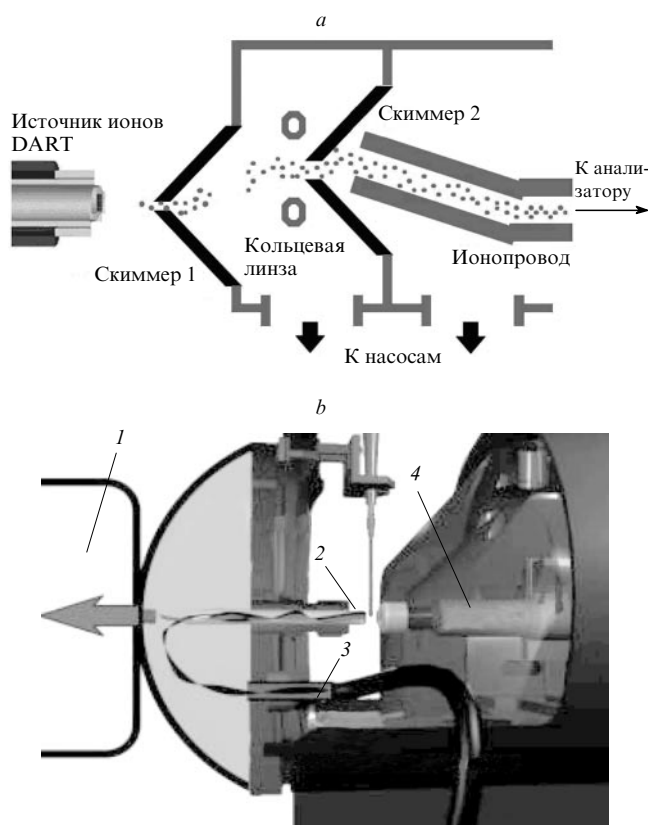


Рис. 2. Схема встроенного вакуумного интерфейса масс-спектрометра модели «AccuTOF» (a) и отдельного вакуумного интерфейса «Varip» для этой и других моделей масс-спектрометров (b).

Схема, представленная на рис. 2,а, воспроизведена из «Руководства пользователю масс-спектрометром модели «AccuTOF», рис. 2,б из работы¹⁸. 1 — масс-спектрометр, 2 — вход в интерфейс, 3 — к вакуумному насосу, 4 — источник DART.

какие типы масс-спектрометров были использованы. Для ионизации DART можно использовать масс-спектрометр модели «AccuTOF» (производство фирмы JEOL, Япония). Перед входом в масс-анализатор этого прибора имеется система скиммеров, обеспечивающая необходимый уровень разрешения (рис. 2,а). При необходимости использования масс-спектрометров других фирм, как правило, применяют специальный вакуумный интерфейс-сепаратор (например, «Varip» производства фирмы «IonSense», США), в отсутствие которого невозможна работа масс-спектрометра из-за нарушения баланса давлений. В таком интерфейсе для входа газа используется не конический скиммер с отверстием малого диаметра, как в приборе «AccuTOF»,⁴ а керамическая трубка. Схема интерфейса приведена на рис. 2,б.

Показано, что образованию димерных ионов способствует увеличение концентрации аналита в образце.^{9,19} Факторы откликов аналитов в DART-MS сильно зависят от их природы. Например, чувствительность определения 1,2,3,5,6,7-гексагидро-1,1,2,3,3-пентаметил-4-инденона (каш-

Таблица 3. Сигналы, регистрируемые в масс-спектрах DART.²¹

Отрицательные ионы	Возможные аналиты	Положительные ионы	Возможные аналиты
$M^{-\bullet}$	Ионные соединения, некоторые электрофильные соединения	M^{+} , $M^{+\bullet}$	Ионные соединения, некоторые органические соединения с низким значением потенциала ионизации
Продукты элиминирования протона $[M-H]^{-}$	Кислоты, нитроароматические соединения	Продукты переноса протона $[M+H]^{+}$	Основания, алкены, низкомолекулярные спирты, эфиры, кетоны, альдегиды Соединения, способные к H/D-обмену
Аддукты $[M+X]^{-}$	Нестабильные нитросоединения, некоторые галогенированные углеводороды	Другие аддукты $[M+Z]^{+}$	Полярные соединения, эфиры, кетоны, кислоты, пероксиды

Примечание. X и Z — органические фрагменты разного строения.

мерана) в 100 раз выше чувствительности определения γ -лактон-4-гидроксидекановой кислоты (декала) и этилового эфира 2-метилвалериановой кислоты (манзаната).²⁰ В работе²¹ опубликована табл. 3, данные которой характеризуют масс-спектры DART, но экспериментальные результаты, подтверждающие приведенную информацию, не представлены.

Масс-спектры DART спиртов при регистрации положительных ионов значительно сложнее, чем аналогичные масс-спектры соединений других классов.^{22,23} Масс-спектры 16 спиртов при использовании гелия содержали неожиданно большое число сигналов, что можно объяснить окислением спиртов при ионизации одновременно по нескольким механизмам. Предполагаемые механизмы включают потерю нескольких молекул водорода, присоединение атома кислорода, потерю молекул воды, метиленового фрагмента или атома водорода. Исключение составили 3-хинуклидиол и 2-диизопропиламиноэтанол, масс-спектры которых содержали интенсивные сигналы $[M+H]^{+}$. Молекулы этих спиртов включали атомы азота, что, как считают авторы, повышало их сродство к протону и, как следствие, стабильность катиона $[M+H]^{+}$. Для упрощения масс-спектров DART и 20-кратного увеличения чувствительности определения предложено проводить дериватизацию спиртов, в результате которой образуются карбаматные производные.²² Масс-спектры последних содержат интенсивные сигналы ионов $[M+H]^{+}$ или $[M+NH_4]^{+}$. Реакция происходила в одну стадию, но длилась ~ 16 ч, поэтому предложен способ ее ускорения,²³ а именно — активация реагентов (фенилизотианатов) за счет присоединения разных заместителей.

Из изложенного выше видно, что при проведении эксперимента в традиционных условиях (ионизация в потоке гелия, регистрация положительных ионов) интерпретация масс-спектров DART затруднительна при анализе объектов

⁴ Интерфейс-сепаратор «Varip» разработан также и для масс-спектрометра модели «AccuTOF», однако не опубликовано ни одной работы, где описываются преимущества его применения в DART-MS.

неизвестного состава. Масс-спектрометрические методы с ионизацией DART более пригодны для идентификации заданных компонентов, чем для определения составов неизвестных компонентов сложных смесей. При регистрации анионов, принимая во внимание возможность протекания нескольких типов реакций, по-видимому, следует также ожидать сложных масс-спектров. До сих пор не разработаны условия проведения DART-экспериментов, в которых для разных классов соединений получались бы простые масс-спектры, состоящие только из сигналов молекулярных ионов или ионов $[M+H]^+$, как утверждалось в первых публикациях (см., например,⁶).

2. Природа матрицы

Влияние матрицы, в частности органических растворителей, в которых растворяют исследуемые аналиты, на масс-спектры DART обсуждено в работе¹⁵. Концепция переходного микроокружения, кратко изложенная выше, подтверждается для таких матриц. При рассмотрении данной концепции следует учитывать, что матрица, в частности высоколетучий органический растворитель, выступает в качестве источника газа-реагента для ионизации DART. Показано, что чувствительность определения, например варфарина, была максимальной в случае этилацетатных растворов.²⁴ Интенсивность сигнала протонированной молекулы зависела от растворителя: наиболее интенсивные сигналы аналитов наблюдали при использовании этилацетата, а наименее интенсивные (снижение интенсивности в ~ 7 раз) — при использовании диметилсульфоксида. Также применяли диметилформамид, тетрагидрофуран, ацетонитрил и метанол. Эти сведения подтверждают и данные работы²⁵, в которой для DART-MS рекомендуют использовать растворы в этилацетате. К настоящему времени условия ввода пробы в область ионизации строго не регламентированы, поэтому вопрос о том, какие растворители оптимальны для применения в DART-MS, остается открытым.

Утверждалось, что факторы откликов многих соединений коррелируют для ионизации DART и электрораспыления.²⁶ Высокая чувствительность определения, по мнению авторов, обеспечивается при использовании в качестве матриц высокочистых летучих растворителей. Для повышения интенсивности сигнала в образцы плазмы крови лабораторных животных в некоторых случаях достаточно было добавить воду или ацетонитрил. Чувствительность при определении верапамила в растворе была в 20 раз выше, чем при его определении в плазме крови. Однако воспроизводимость сигнала в случае плазмы крови была выше (коэффициент вариации 5.86% для 8 вводов образца с концентрацией верапамила $1 \text{ мкг} \cdot \text{мл}^{-1}$), чем в случае неразбавленных чистых растворов (коэффициент вариации при исследовании раствора верапамила такой же концентрации в смеси вода – ацетонитрил (1 : 1) составил 21.7%). Этот эффект связывают с тем, что чем выше вязкость, тем меньше влияние гравитации на форму капли образца по мере его испарения. Кроме того, градуировочные графики для аналитов в плазме и мазе лабораторных животных практически совпадали. Присутствие летучего растворителя содействовало термодесорбции аналита с поверхности образца,²⁷ при этом наблюдалась зависимость интенсивности сигналов от степени разбавления модельных растворов. Воспроизводимость сигнала при использовании автодозатора увеличивалась с повышением температуры кипения растворителя.

Данные об изменении чувствительности с изменением $T_{\text{кип}}$ растворителя не приведены.

В работе¹⁸ оценены матричные эффекты биоматериалов. Сигнал аналитов в биосредах составлял от 5 до 70% от сигнала в модельном растворе и зависел от природы матрицы и аналита. При разбавлении плазмы крови водой до соотношения 1 : 1 относительная интенсивность сигнала аналита не менялась, авторы связали это с взаимной компенсацией эффектов снижения концентрации аналита и уменьшения матричных эффектов. Добавление 0.1% муравьиной кислоты способствовало некоторому увеличению интенсивности сигналов.

Поскольку факторы отклика в DART-MS зависят от состава матрицы, применимость данного метода к анализу образцов, состав макрокомпонентов которых различен, ограничена. Показано,¹⁹ что угол наклона градуировочного графика для растворов аналита в чистом метаноле и в метаноле, содержащем 10% диэтиламина, отличался в ~ 2 раза. При добавлении внутреннего стандарта наблюдалось некоторое улучшение воспроизводимости результатов, но провести количественный анализ образцов с разными растворителями было невозможно.

Материал зонда, которым вносят образец в область ионизации, влияет на отклик.²⁶ Карбоксильные соединения взаимодействовали с поверхностью стеклянного капилляра, на который наносили образец для ввода в область ионизации. На примере хлорной кислоты показано, что возможно увеличение интенсивности сигнала на несколько порядков при использовании для ввода капилляров с полиимидным покрытием.

3. Состав газа в источнике DART и окружающая среда

В сопровождающих материалах к публикации², доступных в сети Интернет (http://pubs.acs.org/doi/suppl/10.1021/ac050162j/suppl_file/ac050162jsi20050223_101942.pdf), приведены масс-спектры DART толуола при использовании гелия и азота. В случае гелия наиболее интенсивный сигнал в спектре соответствовал иону $[M+H]^+$, а в случае азота — M^+ . Проведены сравнительные эксперименты с применением этих газов в источнике DART.²⁸ Скорость потока гелия варьировали от 0.55 до $2 \text{ л} \cdot \text{мин}^{-1}$, а скорость потока азота составляла $7 \text{ л} \cdot \text{мин}^{-1}$, так как при более низких скоростях на хронограмме DART наблюдалась нестабильность базовой линии. Другие условия экспериментов были одинаковы. Для перметрина и дельтаметрина при использовании гелия в масс-спектре наблюдалось большое число интенсивных сигналов фрагментных ионов, доля которых увеличивалась с повышением температуры газа. В случае азота интенсивность фрагментных ионов и иона $[M+H]^+$ была минимальна, но наблюдался высокоинтенсивный сигнал иона $[M+NH_4]^+$. Снижение фрагментации в случае азота авторы объяснили меньшей термической проводимостью и меньшей энергией метастабильных молекул азота по сравнению с энергией метастабильных атомов гелия.

При анализе As-, Fe-, Hg-, Pb-, Se- и Sn-содержащих металлоорганических соединений²⁹ вид масс-спектров существенно зависел от используемого газа. В связи с высокой токсичностью аналитов пробы подавали с помощью установки для отбора газовой фазы над раствором. При анализе триэтилларсина с использованием гелия образовывались преимущественно ионы $[M+H]^+$ и аддукты $[M+OH]^+$, а с использованием азота наблюдали сигналы ряда других ионов, предположительно кластерных ионов триэтилларсина.

При анализе других соединений, включающих перечисленные выше элементы, в зависимости от используемого газа образовывались разные фрагментные или кластерные ионы. На основании данных, приведенных в работе²⁹, сложно выделить закономерности и установить, какие ионы преимущественно образуются в случае гелия или азота при анализе металлоорганических соединений. Отмечено, что азот может служить дешевой альтернативой гелию во многих типах экспериментов. Однако из-за необходимости приложения больших электрических полей для возбуждения тлеющего разряда, необходимости более тщательного контроля температуры газа и возможности окисления аналитов при их ионизации азот может быть рекомендован к использованию только при определении заданных соединений.⁹

Вид масс-спектров и происхождение ионов, как правило, можно объяснить разнообразными процессами в области ионизации DART. Однако в некоторых работах говорится о наличии в масс-спектрах сигналов ионов $[M + NH_4]^+$, механизм появления которых не всегда ясен. Возможны следующие причины образования таких ионов в экспериментах:

- помещение раствора NH_4OH в область ионизации;^{2, 27, 30–35}
 - использование азота вместо гелия;²⁸
 - присутствие в образце примесей, содержащих аммиак;³⁶
 - наличие аммиака в атмосфере вокруг прибора;^{37, 38}
- в работе³⁸ состав ионов подтвержден с использованием в качестве масс-анализатора орбитальной ионной ловушки;
- выделение аммиака организмом человека;^{3, 22, 39}
 - образование ионов аммония в результате разложения аминокислотного реагента (аминоакриловой кислоты) в ходе химической реакции.^{40, 41}

В некоторых работах ионы $[M + NH_4]^+$ упоминают без объяснения причин их образования.^{23, 42–44} В нескольких работах показано, что, применяя NH_4OH в качестве реагента, можно повысить чувствительность определения. Например, использование NH_4OH и детектирование ионов $[M + NH_4]^+$ обеспечивают более высокую чувствительность определения соединений, содержащих гидроксильные или карбоксильные группы,²⁶ и позволяет на порядок повысить чувствительность определения триацилглицеринов.²⁷ Сообщалось, что образование ионов $[M + NH_4]^+$ типично для карбонилсодержащих соединений (кислот, сложных эфиров, кетонов, пероксидов).⁹

Установлено образование анионов $[M + Cl]^-$ и $[M + CF_3COO]^-$ при использовании в качестве реагента дихлорметана или 0.1%-ного раствора трифторуксусной кислоты, размещаемых в непосредственной близости к области ионизации.² В частности, при определении нитросодержащих взрывчатых веществ возможно образование ионов $[M + Cl]^-$, если использовать дихлорметан.⁴⁵

В работе¹⁰ впервые сообщается о применении аргона для ионизации DART. Энергия атома аргона в возбужденном состоянии составляет 11.55 эВ, а энергия ионизации воды — 12.6 эВ, поэтому ионизации Пеннинга не происходит. Это использовали для селективного определения меламина в сухом молоке. Необходимо было разработать способ селективной ионизации меламина ($[M + H]^+$ $m/z_{теор} = 127.0732$) в присутствии 5-гидроксиметилфурфуrolа ($[M + H]^+$ $m/z_{теор} = 127.0395$). В качестве источников газов-реагентов использовали соединения с низкими потенциалами ионизации — ацетилацетон и пиридин. Ацетилацетон подавали шприцевым насосом, а пиридин помещали в сосуд вблизи области ионизации. Происходила ионизация ацетилацетона

по механизму Пеннинга, а затем осуществлялся перенос протона от иона $[M + H]^+$ (M — ацетилацетон) к молекуле пиридина. От ионов $[M' + H]^+$ (M' — пиридин), в свою очередь, протон переносился на молекулу меламина. В выбранных условиях 5-гидроксиметилфурфуrol не ионизировался, что повышало селективность методики.

4. Температура и скорость потока газа в источнике DART

Значение температуры внутри источника DART (T_1) не соответствует реальной температуре в области ионизации анализируемых веществ (T_2) — в зазоре между источником DART и входом в масс-спектрометр, — так как при выходе газа во внешнюю среду он охлаждается. Соотношения между этими температурами, зарегистрированные в экспериментах,^{42, 46} следующие:[†]

$T_1, ^\circ C$	200	450	175	250	325
$T_2, ^\circ C$	130	310	167	230	280

Реальное значение температуры, воздействию которой подвергается образец, зависит не только от температуры внутри источника DART, но и от скорости потока газа через него и расположения образца в области ионизации. При скорости потока гелия $2 \text{ л} \cdot \text{мин}^{-1}$ температура в области ионизации сохранялась приблизительно постоянной на протяжении изученного временного интервала (0–120 с от начала подачи гелия), а при более высоких скоростях ($4–6 \text{ л} \cdot \text{мин}^{-1}$) температура падала на $20^\circ C$ (и более) в течение первых 15 с, далее убывала медленнее ($\leq 10^\circ C$ за 100 с).⁴⁶

На небольшом числе образцов изучено влияние температуры в источнике DART на вид масс-спектров,²⁴ при этом повышение температуры до $350^\circ C$ не приводило к деградации аналитов. Сигнал $[M + H]^+$ был доминирующим, а интенсивности сигналов фрагментных ионов составляли не более 10–15% от интенсивности сигнала протонированной молекулы. Показана возможность окисления аналитов при ионизации образцов; вместе с тем интенсивности сигналов продуктов окисления составляли $\leq 10\%$ от интенсивности ионов $[M + H]^+$.

При анализе плазмы крови лабораторных животных показано,²⁶ что температура внутри источника DART влияет на чувствительность определения. Высокие температуры способствуют десольватации и переходу аналитов в газовую фазу, однако при слишком высоких температурах образец быстро высыхает и обугливается, в результате чего переход молекул аналитов в газовую фазу замедляется. Оптимальное значение температуры внутри источника составляет $300^\circ C$. Кроме того, на примере двух соединений установлено увеличение интенсивности сигнала аналита с увеличением потока гелия через источник. Однако при высоких скоростях потока нарушался баланс давлений и происходило автоматическое отключение масс-спектрометра, также имело место вдувание капель образца в масс-спектрометр. Поэтому рекомендовано ограничиться скоростью потока $3.5 \text{ л} \cdot \text{мин}^{-1}$. Другие параметры (размер зазора между источником DART и входом в

[†] Две первые колонки — данные работы⁴², остальные три колонки — данные работы⁴⁶. Соотношения между температурами для двух указанных литературных источников различны, так как авторы этих работ использовали масс-спектрометры различных конструкций и расстояния от выхода из источника DART до точки измерения температуры не были равными.

масс-спектрометр, скорость внесения образца, напряжение на электродах) существенно не влияли на интенсивность сигналов, но изученные интервалы значений этих параметров не приведены.

В работе⁴⁷ оптимальным назван диапазон температур внутри источника DART 150–200°C. При более высоких температурах (> 250°C) термодесорбция анализов (силилированных метаболитов) происходила слишком быстро, поэтому при использовании масс-анализаторов сканирующего типа интенсивность сигналов ионов снижалась, так как прибор не успевал их детектировать. С повышением температуры наблюдалось частичное разложение анализов. При использовании масс-спектрометра модели «AccuTOF» (диаметр входного отверстия скиммера ~375 мкм) оптимальными были скорости потока гелия 2.5–3 л·мин⁻¹. Общее число регистрируемых сигналов росло с увеличением потока гелия, но при скоростях > 3 л·мин⁻¹ загрязнялся вход в масс-спектрометр и снижалась воспроизводимость из-за увеличения турбулентности потока газа. При сочетании источника DART с гибридным квадрупольно-времяпролетным масс-анализатором через вакуумный интерфейс «Varip», напротив, оптимальным было минимальное значение скорости потока (0.55 л·мин⁻¹). Аналогично, диапазон температур в источнике DART, равный 150–250°C, был оптимален для ряда анализов (производных бензола) при их определении в природных водах.⁴⁸ Более широкий диапазон оптимальных температур (150–350°C) указан при анализе стабилизаторов в образцах из полипропилена,³² в качестве рабочей температуры использовали 250°C.

При изучении влияния температуры в источнике DART на интенсивность сигналов ворионазола⁴⁹ не наблюдалось колоколообразной температурной зависимости интенсивности. Источник DART использовали в сочетании с квадрупольным масс-спектрометром; исследуемый диапазон температур составил 50–500°C. Анализы вводили в область ионизации в виде растворов, концентрация которых 1 мг·мл⁻¹. Зависимости интенсивности сигнала иона $[M+H]^+$ и нескольких характеристических фрагментных ионов ворионазола от температуры не выявлено, однако авторы заключили, что результаты наиболее воспроизводимы в диапазоне 200–350°C. С повышением температуры наблюдалась тенденция к увеличению относительных интенсивностей сигналов фрагментных ионов (по отношению к сигналу протонированной молекулы). Сделан вывод, что контроль температуры газа играет важную роль в управлении фрагментацией.

При проведении количественного DART-анализа биологических жидкостей¹⁸ в качестве оптимального выбрано значение температуры 425°C. По мнению авторов, эффективность ионизации при более низких температурах недостаточна, а при более высоких — аналит разлагается. Использовать высокие температуры рекомендовано⁵⁰ для ионизации анализов с молекулярной массой > 600.

При анализе металлоорганических соединений проведена²⁹ оптимизация скоростей потока и температур в зависимости от используемого газа — азота или гелия. В сочетании с источником DART использовали линейную ионную ловушку. В случае азота оптимальные скорости потока составили 2.5–3.5 л·мин⁻¹, а в случае гелия — 6.5 л·мин⁻¹ (и более). На интенсивность сигналов разных анализов температура сказывалась по-разному: наблюдались как рост, так и снижение интенсивности сигналов в изученном диапазоне температур (25–350°C). При анализе высоколетучих соединений нагрева газа не требовалось. Сде-

лан вывод, что основная цель нагрева — обеспечение термодесорбции анализов с поверхности образца для последующей ионизации/диссоциации газофазных кластеров. В работе²⁸ исследовали влияние температуры на масс-спектры при использовании гелия или азота. Сигналы ионов $[M+NH_4]^+$ зарегистрированы в обоих случаях. Происхождение этих ионов не объяснено. При использовании гелия повышение температуры от 100 до 150°C приводило к увеличению интенсивности сигнала иона $[M+H]^+$ и снижению интенсивности сигнала иона $[M+NH_4]^+$; с дальнейшим повышением температуры интенсивность сигнала $[M+H]^+$ начинала убывать вследствие фрагментации. При использовании азота, напротив, в интервале температур от 100 до 250°C наблюдался постоянный рост интенсивности сигнала иона $[M+NH_4]^+$. В зависимости от положения образца относительно входа в масс-спектрометр наблюдали увеличение или снижение интенсивности сигналов ионов $[M+H]^+$ с увеличением потока гелия.

Температуры < 200°C рекомендованы для анализа оливкового масла и определения в нем триацилглицеринов,²⁷ поскольку при высоких температурах резко снижается интенсивность ионов $[M+NH_4]^+$ (в качестве реагента использовали пары аммиака). Интенсивность фрагментных ионов в изученном диапазоне температур (100–450°C) увеличивалась.

На основании газодинамических расчетов, моделирования температурных градиентов и экспериментов, проведенных с источником DART, изготовленным в лабораторных условиях, показано,¹⁴ что интенсивность сигналов зависит от положения образца в области ионизации (в публикациях, особенно в ранних, посвященных DART-MS, часто это не указывалось). В работе⁵¹ продемонстрирована возможность повышения чувствительности определения на порядок при оптимальном расположении образца в области ионизации.

В 2009–2010 гг. появились работы, в которых варьирование температуры в источнике DART используют для повышения селективности. При исследовании составов листьев и побегов эвкалипта показана⁵² возможность поэтапной регистрации (при 50, 100, 200 и 300°C) разных классов соединений в зависимости от их температур кипения. Например, при температурах < 100°C регистрировали метанол, этанол, ацетон, терпены и сесквитерпены; особенность спектров заключалась в наличии сигналов ионов $[2M+H]^+$, интенсивность которых снижалась по мере повышения температуры гелия. При 200°C была возможна регистрация терпенов с более высокими температурами кипения, а выше 300°C — в спектрах появлялись сигналы продуктов пиролиза растительных волокон: альдегидов, кетонов, фуранов и замещенных бензолов.

Возможность создания температурных градиентов в источниках DART предусматривалась при их разработке, но первая публикация о программировании температуры появилась лишь в 2010 г.³³ Проводили термическое разделение трех компонентов с одинаковыми целочисленными значениями отношения m/z : 158.057 (ион $[M+NH_4]^+$ 5-нитро-1*H*-пиридин-2-она), 158.075 (ион $[M+NH_4]^+$ *O*-изопропилметилфосфонфлуоридата (зарина)) и 158.191 (ион $[M+H]^+$ *N,N*-диметилоктил-1-амин). В качестве реагента использовали пары аммиака. При программировании температуры от 75 до 400°C со скоростью 1.5 град·с⁻¹ происходило разделение компонентов во времени за счет различий температур кипения. Вероятно, подобный подход может быть применен для анализа с помощью DART-MS других, более сложных, смесей.

5. Напряжения на электродах источника DART и входном конусе масс-спектрометра

Возможность фрагментации ионов в источнике DART с увеличением напряжения на входном конусе масс-спектрометра впервые упомянута в работе² без обсуждения соответствующих экспериментальных данных. Впоследствии появились публикации, подтверждающие возможность управления фрагментацией путем варьирования напряжения на входном конусе масс-спектрометра. Так, в работе⁵³ для регистрации ионов $[M+H]^+$ использовали напряжение на входном конусе 20 В, а для инициирования диссоциации аналитов, индуцированной столкновениями, — напряжения 40 и 60 В. При этом, например при определении меламина, помимо сигналов ионов $[M+H]^+$ регистрировали сигналы $[M+H-CH_2N_2]^+$ и $[M+H-H_2O]^+$, а также некоторых других фрагментных ионов.

С увеличением напряжения на конусе повышалась степень фрагментации молекул наркотических веществ.⁵⁴ Интересно, что в некоторых случаях, согласно результатам этой работы, при увеличении напряжения до 90 В можно было по характеру фрагментации различать изомеры. Использовали модельные растворы аналитов в метаноле с относительно высокой концентрацией, равной $1 \text{ мг} \cdot \text{мл}^{-1}$. Однако данным работы⁵⁴ противоречат результаты исследования⁵⁵, в котором на примере анализа 25 образцов кокаина показано, что для примесей, даже при высоких значениях напряжения на конусе масс-спектрометра, изомеры различить невозможно.

Варьируя напряжение на входном конусе, можно получать дополнительную информацию об аналитах.³⁹ Три использованных значения напряжения на входном конусе (15, 40 и 70 В) соответственно обуславливали минимальную, умеренную и выраженную диссоциацию, индуцированную столкновениями. При 40 В минимизировалось образование димерных ионов $[2M+H]^+$ и $[2M+NH_4]^+$. В зависимости от напряжения изменялся вид масс-спектров. Помимо сигналов ионов $[M+H]^+$ появлялись сигналы ионов $[M-H_2O+H]^+$, $[M-CO_2+H]^+$, $[M+O+H]^+$, $[M-CO_2+H]^+$. Аналогично, для изучения фрагментации нуклеотидов и нуклеозидов⁵⁶ увеличивали потенциал на входном конусе масс-спектрометра до 80 В, при этом на скиммере создавалась разность потенциалов 65 В, при которой происходила фрагментация нековалентно связанных аддуктов.

Тем не менее, согласно данным работы³⁶, в обычном режиме можно использовать напряжение на входном конусе, равное 60 В, а для фрагментации[‡] применять более высокие напряжения.

Максимальное по абсолютному значению напряжение на входном конусе масс-спектрометра, упомянутое в литературе, равно –240 В, причем регистрировали отрицательные ионы.^{21, 57} Из представленных данных следует, что используя напряжения от –140 до –240 В, можно регистрировать

изотопы $^{79}\text{Br}^-$ и $^{81}\text{Br}^-$ с высокой точностью и в отсутствие перекрывающихся пиков, так как все ионы органической природы, пики которых могли бы перекрываться с пиками ионов брома, при таких значениях напряжений претерпевают фрагментацию. Авторы работы²⁷ для содействия фрагментации ионов также использовали высокие значения напряжения на конусе: его повышали с 20 до 150 В.

Для металлоорганических соединений показано,²⁹ что на интенсивность сигналов влияет напряжение на газоразрядном электроде (игле) источника DART. Наблюдался рост интенсивности сигналов с увеличением напряжения, в качестве оптимального было выбрано значение 4000 В. Показана зависимость интенсивности сигналов аналитов от напряжений на электродах источника, что противоречит данным работы²⁶, где не было установлено существенного влияния напряжений на электродах источника DART на интенсивность сигнала (изученный диапазон напряжений не указан). При изменении напряжения на дисковом электроде (служащем для удаления ионов, образовавшихся в источнике после разряда) от –300 до 0 В интенсивность сигналов аналитов почти не менялась, но при изменении от 0 до 100 В происходило резкое падение интенсивности. Дальнейшее увеличение напряжения на нее не влияло. При напряжении на решетчатом электроде, служащем для минимизации реакций ион-ионных рекомбинаций на выходе из источника DART, отличным от 0 В, почти для всех аналитов наблюдали снижение сигналов.

Анализ публикаций по оптимизации DART-эксперимента и фрагментации соединений разных классов показал, что не найдены универсальные условия, обеспечивающие высокую чувствительность и однозначность идентификации спектров. На наш взгляд, для эффективной оптимизации условий эксперимента необходимо детально изучить масс-спектр фона и выбрать условия, при которых будут наиболее интенсивны сигналы кластерных ионов воды, поскольку для эффективного образования ионов $[M+H]^+$ аналитов важно обеспечить высокое содержание соответствующих ионов-реагентов. Нами не найдены публикации, в которых использован такой подход к оптимизации эксперимента. Наоборот, в большинстве публикаций регистрировали значения отношения $m/z \geq 50$ и лишались при этом возможности наблюдать за интенсивностью сигнала кластерного иона $(H_2O)_2H^+$, играющего ключевую роль в процессе переноса протона к молекуле аналита.⁸

IV. Области применения масс-спектрометрии DART

1. Качественный анализ

При качественном анализе с помощью DART-MS идентификацию компонентов смесей проводят в основном по значениям отношения m/z , поэтому возможности идентификации органических соединений во многом зависят от используемого масс-анализатора.

Первая конструкция источника DART допускала его сочетание только с времяпролетным масс-спектрометром «AccuTOF». Большинство опубликованных работ выполнены с использованием такого сочетания. Современные источники DART совместимы с масс-спектрометрами, которые производят компании «Agilent» и «Bruker» (Германия), «ThermoFinnigan», «Applied Biosystems» и «Waters» (США). Используя источник DART с прибором «AccuTOF» или другим масс-спектрометром высокого разрешения, можно

‡ Процесс фрагментации, обусловленной повышенными значениями напряжения на конусе, обозначают in-source CID^{27, 39} и расшифровывают как in-source Collision Induced Dissociation (диссоциация в источнике, индуцированная столкновениями) либо in-source CAD,⁵³ in-source Collision Activated Dissociation (диссоциация в источнике, активированная столкновениями, что совпадает по смыслу с определением in-source CID^{27, 39}). Однако в работе²⁵ предлагают аббревиатуру CID, которую расшифровывают как Cone-Induced Dissociation (диссоциация, индуцированная напряжением на конусе), что представляется нам более корректным в случае масс-спектрометрии DART.

идентифицировать аналиты, используя данные об их молекулярных массах и брутто-формулах.

Специфицируемое разрешение масс-спектрометра «Ассу-ТОF» составляет 6000–7000, расстояние между соседними пиками в масс-спектре, при котором они разделены на полу-высоте, соответствует ~ 0.01 Да при $m/z = 100$ и ~ 0.1 Да при $m/z = 1000$. Сообщалось²² о средней точности определения массовых чисел, равной ± 0.00004 Да, при определении 16 спиртов. Высокую точность авторы объясняли тщательностью ухода за прибором и контролем условий эксперимента. Однако в других работах точность определения массовых чисел, как правило, не превышала специфицируемой (5 ppm при использовании внутреннего стандарта для калибровки), т.е. 0.0005 Да при $m/z = 100$ и 0.005 Да при $m/z = 1000$.

Ниже обсуждены публикации, посвященные количественному анализу с использованием DART-MS. Публикации сгруппированы по типу анализируемых объектов.

а. Анализ лекарственных препаратов и субстанций

Быстрое обнаружение фальсифицированных лекарственных препаратов с использованием DART-MS впервые продемонстрировано на примере исследования антималярийных препаратов, содержащих артезунат.³⁴ Регистрировали ионы $[M-H]^-$ или $[M+NH_4]^+$ (при использовании гидроксида аммония; в его отсутствие образовывались только фрагментные ионы). В спектрах некоторых поддельных препаратов наблюдали ионы артемизинина $[M+H]^+$ и $[M+NH_4]^+$. Для некоторых компонентов наблюдали ионы $[2M+H]^+$ и $[2M+NH_4]^+$, а также фрагментные ионы.

Позднее той же группой исследователей опубликовано еще несколько работ о DART-MS-анализе антималярийных препаратов,^{58–62} а также небольшой обзор о методах идентификации поддельных лекарств.⁶³ В 2009 г. предложен новый источник, сочетающий ионизацию DART и десорбционную ионизацию под действием электрораспыления (Desorption Electrospray Ionization),⁶⁴ а в 2010 г. — источник смешанного типа, в котором ионизация DART содействовало лазерное излучение (Infrared Laser Ablation Metastable-Induced Ionization).⁶⁵ С использованием последнего источника показана возможность получения масс-спектров при исследовании лекарственных препаратов и водорослей, при этом разрешение определялось размером микрократера, образующегося под действием лазерного импульса, а не диаметром струи газового потока, выходящего из ионизатора. Предел определения составлял 15–30 пг. Данные DART-MS-анализа лекарственных препаратов и пищевых добавок опубликованы также в работах^{2, 66–71}.

Наиболее выигрышным и экспрессным представляется анализ образцов в форме таблеток. Масс-спектры DART в этом случае вследствие нелетучести матрицы часто содержат только характеристичные сигналы действующего вещества. В качестве примера на рис. 3 приведен масс-спектр DART препарата «Мексидол», активным компонентом которого является этилметилгидроксипиридин. По наличию в спектре DART интенсивного сигнала протонированной молекулы активного вещества можно мгновенно подтвердить наличие искомого компонента в таблетке.⁶⁹

Проведено сопоставление результатов анализа субстанций различных лекарств методами DART-MS и высокоэффективной жидкостной хромато-масс-спектрометрии (ВЭЖХ-МС).²⁴ Для большинства аналитов при использова-

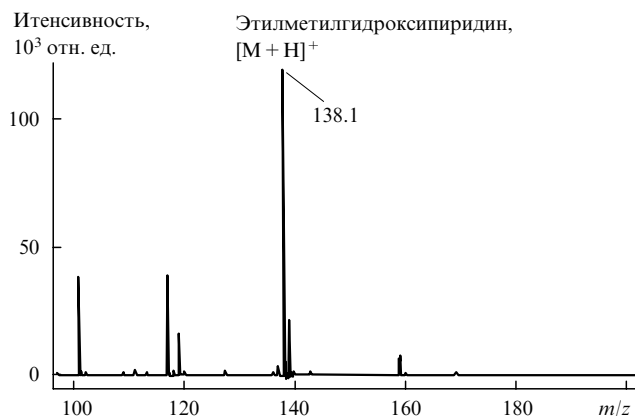


Рис. 3. Масс-спектр DART таблетки препарата «Мексидол».

нии ионизации электрораспылением в масс-спектрах наблюдались сигналы ионов $[M+H]^+$; сигналы этих же ионов наблюдались и при ионизации DART, однако их относительные интенсивности были на один–два порядка ниже, чем при электрораспылении.

Показана применимость DART-MS на разных стадиях разработки новых лекарственных веществ с целью¹⁹

— идентификации продуктов реакций, детектирование которых методом ВЭЖХ-МС затруднено;

— оценки степени прохождения реакций в процессе синтеза;

— экспресс-анализа фракций препаративной ВЭЖХ;

— изучения фотодегradации действующего вещества в лекарственных препаратах, выпускающихся в капсулах;

— полуколичественного определения действующего вещества в таблетках.

Масс-спектрометрия DART нашла применение в криминалистике для подтверждения состава наркотических субстанций.⁵⁴ Пределы обнаружения веществ в растворах составили $\sim 10–30$ нг·мл^{–1}. С использованием этих методов появилась возможность регистрировать большее число примесей, чем с помощью газовой хромато-масс-спектрометрии. Однако в работе⁵⁵ на примере анализа 25 образцов кокаина с использованием источника DART с времяпролетным масс-анализатором показано, что итог анализа зависит от человеческого фактора, и для многих образцов необходимо неоднократное повторение анализа для подтверждения достоверности результата.

Одним из недостатков DART-MS, ограничивающих ее применение для контроля качества лекарств, является высокая стоимость и громоздкость оборудования. В работе⁴³ описан мобильный масс-спектрометр весом < 45 кг, оснащенный источником DART, и показана возможность его применения для контроля качества лекарственных препаратов.

б. Анализ продуктов органического синтеза

Опубликовано несколько работ о применении DART-MS для характеристики продуктов органического синтеза.^{19, 24, 50, 72} С помощью DART-MS-анализа можно охарактеризовать вещества с низкой растворимостью, которые трудно идентифицировать методами, традиционно используемыми в органическом синтезе. В статье⁷³ показана возможность под-

тверждения состава синтезируемых нерастворимых полициклических ароматических углеводов с использованием DART-MS. Отбор микрочастиц субстанции аналита осуществляли капилляром с запаянным кончиком. Авторы работ^{19, 25, 54, 72} для проведения DART-MS-анализа порошков предварительно их растворяли в небольшом количестве растворителя либо помещали в конверт из фильтровальной бумаги и в таком виде вносили в область ионизации. Недавно появилась публикация⁷⁴ о применении DART-MS для анализа веществ в порошкообразном состоянии при их перемешивании с магнитными частицами. Предлагаемый новый подход к анализу таких веществ проиллюстрирован на примере DART-MS-анализа порошка горчицы.

Исследования^{40, 41, 56, 75} посвящены изучению механизмов фрагментации различных соединений, протекающих в источнике DART, например механизмов фрагментации нуклеотидов и нуклеозидов в режиме регистрации положительных и отрицательных ионов.⁵⁶

в. Анализ биоматериалов

В любой области анализа, где требуется детектировать низкомолекулярные компоненты, DART-MS может найти применение. Областью биоанализа, в которой возможности DART-MS ограничены в связи с тем, что этим методом можно ионизировать только низкомолекулярные соединения (как правило, с молекулярной массой не более 1000 Да), является протеомика. Изначально предполагалась возможность применения масс-спектрометрии DART для анализа пептидов,² но до сих пор нет ни одной публикации с экспериментальным подтверждением этой возможности. Недавно появились работы о применении DART-MS в исследованиях белков,^{76–78} но этот метод использовали для определения только низкомолекулярных соединений, например продуктов ферментативных реакций.

С помощью DART-MS проведены определения соединений класса таксолов в каллусе *Taxus wallichiana*,³⁰ а также химическое профилирование⁸ корнеплодов и идентификация в них тропановых алкалоидов.⁷⁹ Показаны возможности DART-MS для идентификации метиловых эфиров жирных кислот в клетках бактерий,⁸⁰ а также компонентов в образцах растительного происхождения: пшенице,²⁵ бузине,³¹ эвкалипте,⁵² бамбуке.⁸¹ При совместном использовании масс-спектрометрии DART с такими методами, как газовая хромато-масс-спектрометрия (ГХ-МС), ВЭЖХ-МС и спектроскопия ЯМР, установлена структура каннабиоидного индола в растительном наркотическом сырье, нелегально распространяемом в Японии.⁸² Показана возможность дифференциации близких видов перца по масс-спектрам DART, полученным при анализе листьев растений.⁸³

Любопытны результаты применения DART-MS для анализа живых организмов.⁸⁴ Определяли состав кутикулярных углеводов (феромонов) у мух-дрозофил. Способ проведения анализа не требовал умерщвления подопытных насекомых, т.е. был неdestructивным. К мухе осторожно прикасались специальным стержнем, который затем вносили в область ионизации. Показана зависимость состава феромонов от половой принадлежности насекомого, а также от того, до спаривания или в течение определенных временных интервалов после него был проведен анализ.

§ В данном случае получение масс-спектров, используемых в качестве «отпечатков пальцев» для дальнейших исследований.

Особый интерес представляет DART-MS-анализ биологических жидкостей и тканей, поскольку на стадии разработки и внедрения новых лекарств и при поиске биомаркеров заболеваний проводят анализ большого числа однотипных образцов, чаще всего методом ВЭЖХ-МС, в котором наиболее затратными стадиями являются пробоподготовка и хроматографическое разделение анализируемых смесей. С помощью DART-MS показана возможность идентификации аминокислот и кофеина в слюне,² определения лекарственных веществ и их метаболитов в крови, моче, тканях различных органов,^{18, 26} метаболомного профилирования^{46, 47} и обнаружения биомаркеров рака яичника при анализе дериватизированных компонентов образцов сыворотки крови человека.⁸⁵

г. Анализ продуктов питания

С помощью DART-MS возможно определение γ -гидроксипутирата в алкогольных напитках на уровне $10^{-3}\%$ (см.²), а также в соли (на уровне 100 нг), содержащейся на ободке питьевого бокала. Разработан способ скрининга γ -гидроксимасляной кислоты в напитках⁸⁶ в режиме регистрации отрицательных ионов с пределом обнаружения $0.05 \text{ мг} \cdot \text{мл}^{-1}$.

Показаны преимущества DART-MS по сравнению с методом ГХ-МС при анализе безалкогольных напитков.⁸⁷ Без пробоподготовки и хроматографического разделения по ионам $[M+H]^+$ или $[M-H]^-$ идентифицировали антимикробные добавки, искусственные подсластители, регуляторы кислотности и сахарады.

В работе⁵³ показаны возможности DART-MS для идентификации меламина в кормах животных. Предложен нестандартный четырехэтапный подход к идентификации, включающий, помимо определения и сопоставления точных значений отношения m/z , также изучение данных о фрагментации, полученных при увеличении напряжения на входном конусе масс-спектрометра, и данных водородно-дейтериевого обмена. Для повышения достоверности идентификации можно использовать изотопные соотношения, характеристичные для соединений заданного элементного состава.³¹

Авторами работ^{25, 57} проведено определение стробилуриновых фунгицидов и пестицидов в зернах пшеницы. Анализировали перемолотые зерна в конверте из фильтровальной бумаги при температуре $\leq 200^\circ\text{C}$. Для количественного анализа использовали этилацетатные экстракты перемолотых зерен (анализ проводили при 300°C).

Показана возможность использования DART-MS для оценки качества оливковых масел.²⁷ В спектрах наблюдали сигналы ионов $[M+NH_4]^+$, $[M+H-RCOOH]^+$, $[M+H-RCOO]^+$, $[M+H-NHCO]^+$, $[RCO]^+$, $[RCO-H_2O]^+$. Для корректной и воспроизводимой работы автодозатора для DART предложено разбавлять образцы оливковых масел органическим растворителем до соотношения 1 : 1.

Опубликованы данные о компонентах, входящих в состав чеснока и лука, и возможных механизмах реакций, происходящих с участием этих компонентов.^{40, 41, 75} В масс-спектрах DART впервые наблюдали сигналы нескольких промежуточных соединений, о существовании которых ранее свидетельствовали только расчетные данные. Зарегистрированы ионы $[M+H]^+$, $[M+NH_4]^+$, $[2M+H]^+$.

Показаны дополнительные возможности DART-MS при сочетании с масс-спектрометрией ионно-циклотронного резонанса с преобразованием Фурье (разрешение такого масс-анализатора составляет 60 000–70 000).³⁵ Приведены результаты определения сахаров в мякоти плода грейпфрута

по ионам $[M + NH_4]^+$, $[2M + H]^+$, $[2M + NH_4]^+$, $[M + NH_4 - H_2O]^+$ (вблизи области ионизации помещали пробирку с раствором NH_4OH). Показана возможность идентификации капсацина в соке перца по регистрируемым ионам $[M + H]^+$, $[2M + H]^+$ и $[M + O + H]^+$. Высокую относительную интенсивность сигналов димерных ионов авторы связали с наличием ион-ионных и ион-молекулярных взаимодействий в гексаполе масс-спектрометра.

д. Анализ бытовых предметов

Показаны возможности DART-MS для определения фталатов в игрушках из поливинилхлорида.⁴² В спектрах растворов фталатов в толуоле с концентрациями $> 100 \text{ мкг} \cdot \text{мл}^{-1}$ регистрировали сигналы ионов $[M + H]^+$, $[M + NH_4]^+$, $[2M + H]^+$ и $[2M + NH_4]^+$. Для оценки пределов детектирования в твердых образцах изготавливали пластины из поливинилхлорида с содержанием фталатов на уровне 0–25%. Пределы детектирования по иону $[M + H]^+$ составили $< 0.1\%$, а по иону $[M + NH_4]^+$ $< 5\%$, что противоречит данным работ^{26,27}, согласно которым чувствительность определения по $[M + NH_4]^+$ значительно выше чувствительности по $[M + H]^+$.

Масс-спектрометрию DART использовали для идентификации добавок (пластификаторов, антиоксидантов, красителей, стабилизаторов) в упаковочных материалах для пищевых продуктов.⁵¹ При исследовании содержания добавок (пластификаторов) в материалах поливинилхлоридных уплотнителей крышек бутылок³⁸ пределы детектирования тринадцати различных добавок по ионам $[M + H]^+$ и $[M + NH_4]^+$ составили 0.1–5%, но еще для трех добавок сигналы не наблюдались даже при их содержании в образце 5–40%. Для этих же добавок пределы детектирования в толуольных экстрактах составляли не менее 1%. Исследована возможность быстрой идентификации 21 стабилизатора в образцах пластиков на основе полипропилена,³² а также состава продуктов разложения этих стабилизаторов при $T > 190^\circ\text{C}$. Содержание стабилизаторов в модельных образцах было $\sim 2 \text{ мг} \cdot \text{г}^{-1}$.

Возможность установления подлинности подписей на бумажных документах на основании сравнения масс-спектров DART, характеристичных для различных чернил, обсуждена в работе⁸⁸.

е. Анализ объектов окружающей среды

При регистрации анионов показана возможность использования DART-MS для определения бромсодержащих ингибиторов горения в разных объектах окружающей среды,²¹ в том числе в пыли помещений, а также идентификации пестицида тиабендазола в листьях растений.⁵⁷ При совместном использовании DART-MS и масс-спектрометрии ионно-циклотронного резонанса с преобразованием Фурье показана возможность идентификации некоторых компонентов сырой нефти.³⁵

ж. Анализ боевых отравляющих и взрывчатых веществ

В работе² упомянута возможность идентификации нитросоединений, но экспериментальные масс-спектры приведены только для нитроглицерина, детектируемого на поверхности мужского галстука (показано присутствие ионов NO_2^- , NO_3^- , $C_3H_5O_3^-$ и $[M + Cl]^-$), и нескольких взрывчатых веществ,

содержащихся на уровне $3 \cdot 10^{-4}\%$ в воде загрязненного пруда. Приведены данные об использовании DART-MS для регистрации неорганических взрывчатых веществ (нитрата аммония, азиды и перхлората натрия). Установлена возможность идентификации боевых отравляющих веществ и приведен масс-спектр *O*-этил-*S*-(2-диизопропиламиноэтил)метилфосфонтиолата (агента VX), включающий сигнал иона $[M + H]^+$, отношение сигнал:шум составило $> 100\,000$ для количества вещества $< 1 \text{ мкг}$. Утверждается, что возможен анализ солей, и в подтверждение приведен масс-спектр *N,N*-диизопропиламиноэтилметилфосфонтионовой кислоты, являющейся цвиттер-ионным производным VX.

Показана³ возможность с помощью DART-MS детектировать боевые отравляющие вещества на 20 различных поверхностях. Отмечено присутствие в спектрах пероксидных и тетразиновых соединений интенсивных сигналов ионов $[M + NH_4]^+$, наличие которых объяснили близостью человека к области анализа. Чувствительность определения составляла в среднем 500 пг на 25 мм^2 поверхности и зависела от используемого напряжения на скиммере масс-спектрометра.

Возможность идентификации 15 взрывчатых нитросоединений на разных поверхностях (стекле, полиуретановых пластиках, стали, дереве, асфальте) продемонстрирована в работе⁴⁵. Для изготовления модельных образцов на алюминиевую фольгу наносили аликвоты по 2 мкл, содержащие 2 мкг аналитов, и высушивали. Изучаемые поверхности натирали фольгой. Таким образом получали твердые модельные образцы. Все спектры содержали сигналы ионов $[M + Cl]^-$, M^- или $[M - H]^-$ (газом-реагентом служил дихлорметан). Без использования дихлорметана прибор настраивали так, чтобы появилась возможность образования ион-радикалов $NO_2^{\cdot-}$, для нитросодержащих веществ наблюдали сигналы $[M + NO_2]^-$ и $[M + NO_3]^-$.

з. Идентификация душистых веществ

В работе⁸⁹ при анализе эфирного масла мяты проведено сравнительное исследование возможностей методов ГХ-МС и DART-MS с времяпролетным масс-анализатором. Длительность ГХ-МС-анализа образца, разбавленного метанолом до соотношения 1 : 1000, составила 10 мин, а DART-MS-анализа неразбавленного масла — 5 с, но полученный масс-спектр не содержал ни одного сигнала протонированной молекулы, что затрудняло идентификацию компонентов. Были зарегистрированы сигналы ионов $[M + NH_4]^+$, $[2(M - 2H) + H]^+$, $[M - H_2O + H]^+$ и др.

Показаны возможности определения с помощью DART-MS душистых веществ, нанесенных на специальные полоски (для имитации анализа с поверхности), на ткани и волосы, а также определения охлаждающих агентов в составе жевательных резинок.²⁰ Помимо пиков ионов $[M + H]^+$ в спектре также присутствовали пики ионов $[M - 2H + H]^+$. В работе⁴³ дополнительно подтверждена возможность различать ароматизаторы по масс-спектрам.

и. Определение структуры и свойств наноматериалов

Примером исследования наноматериалов с применением DART-MS служит изучение самособирающихся монослоев додекантиола на поверхности золота.⁹⁰ При использовании DART-MS (в большинстве случаев такой подход описывается как малодеструктивный) невозможно проводить

многократный анализ монослоев из-за нарушения их структуры.[†] По значениям m/z образовавшихся молекулярных ионов определяли особенности строения монослоев. При использовании DART-MS в сочетании с УФ-, флуоресцентной спектроскопией и спектроскопией ЯМР показана возможность изучения явления самосборки наноструктур (до нанополосок и нановолокон) из амфифильных частиц периленовых дииминов в различных растворителях.⁹¹

к. Анализ неорганических веществ

Опубликованы данные DART-MS-анализа иода и красного фосфора.³⁷ Масс-спектр образца иода состоял из высокоинтенсивных сигналов I_2^+ , I_3^+ , I_4^+ , $[I + NH_3]^+$, $[I + 2 H_2O]^+$, $[I_2 + H_2O]^+$. Масс-спектр красного фосфора состоял из сигналов ионов $[P + O]^+$ и $[P + O_2]^+$.

Изучена возможность идентификации серосодержащих газов, выделяемых образцами гипсокартона.⁹² Регистрировали анионы S_2^- , SO_2^- , HS_2^- , SO_3^- , S_2O^- , SO_4^- , S_4^- и др. Отмечено, что в режиме регистрации отрицательных ионов наблюдали очень низкий уровень фона.

л. Идентификация компонентов смесей органических соединений

Как можно заключить на основании приведенных выше данных, DART-MS широко применяют в качественном анализе. В силу недостаточно высокого разрешения времяпролетного масс-анализатора и неоднозначности идентификации сигналов в масс-спектрах соединений разных классов, его использование в DART-MS для идентификации неизвестных компонентов смесей ограничено. Как правило, при анализе сложных многокомпонентных объектов отношение числа идентифицированных компонентов к общему числу детектируемых сигналов невелико. Например, в работе⁷⁷ лишь 12–28% от числа зарегистрированных (в зависимости от образца, ~600–800) сигналов идентифицировано. Учитывая неоднозначность фрагментации соединений разных классов, можно заключить, что областью применения источника DART в сочетании с времяпролетным масс-анализатором является, в первую очередь, поиск заданных соединений.

Большие возможности для идентификации компонентов сложных смесей открывает сочетание ионизации DART с масс-анализаторами с более высоким разрешением. В 2010 г. появились данные о применении в DART-MS орбитальной ионной ловушки.³⁸ Точность определения отношения m/z составляла ~0.0001. Показана возможность сочетания DART-MS с масс-спектрометрией ионного циклотронного резонанса с Фурье-преобразованием.³⁵ Значения параметра m/z также определяли с точностью до четвертого знака после запятой. Отмечено, что при использовании DART-MS можно детектировать только летучие компоненты с низкой молекулярной массой. Авторы предположили, что использование добавок (гидроксида аммония) будет способствовать расширению круга возможных аналитов. На наш взгляд, за счет селективной ионизации при использовании газов-

реагентов этот круг, наоборот, может быть сужен, что следует использовать для дифференциации соединений.

2. Количественный анализ

Интенсивность сигнала зависит от положения образца в области ионизации, поэтому при количественном DART-MS-анализе проблему представляет плохая воспроизводимость позиционирования. В первых работах использовали только ручной ввод образца. Впоследствии были разработаны специальные позиционирующие устройства, с появлением которых число публикаций о количественном DART-MS-анализе стало быстро увеличиваться.

Для количественного анализа необходимо построение градуировочных зависимостей и, соответственно, нужны однородные стандартные образцы с заданным содержанием аналита. Опубликовано несколько работ о полуколичественном анализе твердых образцов с использованием DART-MS, но наиболее точные результаты могут быть получены при анализе жидких образцов, так как изготовление твердых образцов сравнения с точными и равномерно распределенными концентрациями аналита затруднительно.

а. Анализ жидких образцов

При количественном анализе жидких образцов традиционными методами масс-спектрометрии, например ВЭЖХ-МС, к пробе часто добавляют внутренний стандарт, и при построении градуировочной зависимости вместо абсолютных интенсивностей сигналов аналита используют отношения сигналов аналита и внутреннего стандарта.⁹³ Можно предположить, что этот прием компенсирует неточность позиционирования образца в области ионизации, поэтому авторы большинства публикаций о количественном анализе с применением DART-MS использовали внутренние стандарты. Однако с учетом предложенных механизмов ионизации в источнике DART (см. выше) при различии температур кипения аналита и внутреннего стандарта их ионизация будет происходить в разное время, что приведет к искажению результатов анализа. Косвенным подтверждением правоты этого предположения служат результаты работы³³, в которой программирование температуры внутри ионного источника DART позволяло разделить сигналы аналитов во времени за счет различий их температур кипения. К настоящему времени не опубликовано ни одной работы, в которой была бы исследована зависимость результатов количественного DART-MS-анализа с использованием внутреннего стандарта от температур кипения аналита и стандарта.

При ручном вводе жидких проб чаще всего применяют стеклянные капилляры с запаянным кончиком. Для повышения воспроизводимости позиционирования разработан⁹⁴ автодозатор «AutoDART HTC PAL» (Leap Technologies, США), обеспечивающий высокую производительность анализов при сохранении высокой точности позиционирования каждого образца в области ионизации. Он оснащен сменными наконечниками модели «Dip-It» со стеклянным кончиком. Стоимость такого автодозатора ~7000 дол. США. Сравнительно недорого держатели «Dip-It», в которые эти наконечники вставляют вручную. Доступны держатели на 1 и на 12 наконечников, обеспечивающие высокую воспроизводимость позиционирования по сравнению с ручным вводом.

Предложен альтернативный тип наконечника для жидких образцов, с применением которого чувствительность опре-

[†] Таким образом, метод DART-MS при анализе наноматериалов нельзя рассматривать как малодеструктивный, поскольку в этом случае нарушение наноразмерного слоя на поверхности важно с точки зрения сохранения образца (в отличие от анализа объектов с большей гомогенностью, при переходе от поверхности в глубину которых нарушением монослоев на поверхности можно пренебречь).

деления увеличивается в 4 раза.⁹⁵ Для подачи образца использовали запаянную металлическую иглу. Вокруг ее кончика было обвито 12 витков металлической проволоки диаметром 0.12 мм. Такой наконечник обладал большой поверхностью, за счет чего был возможен захват больших объемов жидкости. Наконечник использовали для исследования кинетики высвобождения ароматизатора из жевательной резинки в слюну. Во избежание матричных эффектов и необходимости применения внутреннего стандарта анализировали образцы, разбавленные (1:50) 50%-ным раствором этанола. Нижняя граница определяемых содержаний при использовании нового зонда составила $2 \text{ нг} \cdot \text{мл}^{-1}$, тогда как при использовании стандартных наконечников для DART-MS-анализов (стеклянных капилляров с запаянным кончиком) она составляла $\sim 6 \text{ нг} \cdot \text{мл}^{-1}$. Авторы остальных найденных публикаций, посвященных количественному DART-анализу, использовали стеклянные капилляры с запаянным кончиком или стеклянные наконечники «Dip-It».

В работах^{25, 57} определение фунгицидов в зернах пшеницы проводили с предварительной экстракцией этих веществ этилацетатом, внутренним стандартом служил прохлораз. Использовали автодозатор «AutoDART HTC PAL» и времяпролетный масс-спектрометр «AccuTOF». Коэффициент корреляции градуировочных графиков пяти фунгицидов превышал 0.99 во всем изученном диапазоне концентраций ($6\text{--}1200 \text{ мкг} \cdot \text{кг}^{-1}$, что соответствовало $3\text{--}600 \text{ нг} \cdot \text{мл}^{-1}$ в экстракте). Пределы определения составили $5\text{--}30 \text{ нг} \cdot \text{г}^{-1}$ (что соответствовало $2.5\text{--}15 \text{ нг} \cdot \text{мл}^{-1}$ в экстракте) и были в 3–6 раз выше пределов определения методом ВЭЖХ-МС/МС. Достоинства предлагаемого подхода — менее жесткие требования к экстракту и, как следствие этого, сравнительная простота пробоподготовки.

Опубликованы данные количественного DART-MS-анализа растворов, содержащих четыре боевых отравляющих вещества (три фосфорсодержащих, одно серосодержащее), в дихлорметане и в мутной (илистой) воде из небольшой реки.¹⁷ Внутренними стандартами служили дейтерированные аналоги аналитов. Предположительно, использовали ручной ввод (в работе не упоминаются позиционирующие устройства). Отмечена линейность градуировочных графиков (коэффициент корреляции > 0.99) всех аналитов в диапазоне содержаний $5\text{--}1500 \text{ нг} \cdot \text{мл}^{-1}$ как при многократных измерениях (7 раз) для каждого раствора, так и при одном измерении. Авторы подчеркивают высокую экспрессность метода и возможность исключения анализа «холостого» раствора (обычно проводящегося в количественной масс-спектрометрии), поскольку при использовании DART-MS нет контакта между образцом и прибором. На наш взгляд, все же необходимо периодически проводить анализ «холостых» образцов, поскольку в результате загрязнения входного отверстия в вакуумный интерфейс твердыми частицами или микрокаплями образца возможно возникновение ложного сигнала.

Важной областью, в которой DART-MS может найти применение, является количественное определение лекарственных веществ в биологических жидкостях и тканях при доклинических и клинических исследованиях. В таких исследованиях необходимо анализировать большое число однотипных проб. Обычно анализы проводят методом ВЭЖХ-МС с ионизацией электрораспылением и с использованием тройного квадрупольного масс-анализатора, при этом пробоподготовка и хроматографическое разделение являются наиболее затратными стадиями анализа.⁹⁶ Каждая серия проб содержит не менее 18 образцов, общая длитель-

ность анализа составляет несколько часов. Показано,⁹⁷ что продолжительность одного анализа — параметр, важный не только с точки зрения себестоимости определения, но и с точки зрения правильности получаемых результатов, так как в течение нескольких часов работы может происходить изменение чувствительности системы, которое не всегда удается скомпенсировать методом внутреннего стандарта. Поэтому применение DART-MS для определения содержания лекарственных веществ и их метаболитов в биологических объектах представляется особенно актуальным.

Описано исследование содержаний лекарственных веществ в плазме крови с помощью DART-MS с применением тройного квадрупольного масс-анализатора.²⁶ Использовали автодозатор «AutoDart HTC PAL» и вакуумный интерфейс. Пределы детектирования 39 лекарственных веществ в плазме крови варьировались от 0.25 до $20 \text{ нг} \cdot \text{мл}^{-1}$, для 80% аналитов предел детектирования был равен $\sim 5 \text{ нг} \cdot \text{мл}^{-1}$. Линейный динамический диапазон определяемых содержаний для > 10 аналитов составил $\sim 0.5\text{--}2000 \text{ нг} \cdot \text{мл}^{-1}$, а при анализе тех же аналитов методом масс-спектрометрии с электрораспылением — $\sim 0.5\text{--}5000 \text{ нг} \cdot \text{мл}^{-1}$. На примере четырех метаболитов (глюкуронидов) показано, что их возможное разложение в источнике DART не приводило к увеличению интенсивности сигнала дочернего иона, поэтому не влияло на результаты анализа. Данные исследований фармакокинетических свойств лоперамида и верапамила, полученные методами ВЭЖХ-МС и DART-MS, были фактически идентичны. Преимущества DART-MS заключались в отсутствии необходимости использовать растворители и быстроте анализа образцов (54 с), а недостатки — в меньшей чувствительности и отсутствии ионизации некоторых аналитов.

Схожие результаты получены в исследовании¹⁸, где определение лекарственных веществ в биоматериалах также проводили с помощью DART-MS с использованием тройного квадрупольного масс-анализатора. Применение автодозатора «AutoDart HTC PAL» и интерфейса «Vapur», по утверждению авторов, обеспечивало выигрыш в чувствительности определения в 10–100 раз (по-видимому, по сравнению с чувствительностью анализа при функционировании системы в отсутствие вакуумного интерфейса), однако в той же работе¹⁸ указано, что в отсутствие вакуумного интерфейса функционирование системы нарушалось из-за невозможности обеспечить необходимый уровень вакуума. Для соединений разных классов оценивали влияние матрицы; отношения интенсивностей сигналов аналита в необработанной плазме крови и в модельном растворе составляли от 0.05 до 0.7. Матричные эффекты также были оценены для различных тканей; наибольшее влияние матрицы наблюдалось для тканей мозга. В некоторых случаях для снижения матричных эффектов проводили осаждение белков ацетонитрилом. Пределы детектирования лекарственных веществ в плазме крови находились на уровне $1 \text{ нг} \cdot \text{мл}^{-1}$ (и ниже), что удовлетворяло требованиям большинства биоаналитических приложений. В целом данные, полученные методами DART-MS и ВЭЖХ-МС с ионизацией электрораспылением, хорошо коррелировали между собой, но чувствительность первого была в 2–10 раз ниже чувствительности второго. Внутренние стандарты, как правило, не использовали. Отмечены следующие недостатки DART-MS:

— из-за отсутствия хроматографического разделения в масс-спектрах представлены сигналы компонентов всей смеси, помещаемой в область ионизации, поэтому усложняется интерпретация этих спектров и может наблюдаться

снижение чувствительности к заданным анализам за счет перекрывания их сигналов с сигналами матрицы и вторичных ион-молекулярных реакций;

— тенденция к разрушению некоторых лабильных связей у таких метаболитов, как глюкурониды, при ионизации и в отсутствие возможности детектировать соединения с молекулярной массой > 1000 Да.

В работе⁹⁸ представлены результаты фармакокинетического исследования ряда биологически активных соединений в экстракте крапивы. Изучены фармакокинетические кривые никотинамида, аденина, синетрина и остхола в сыворотке крови. Для отделения пептидов, белков и полисахаридов использовали осаждение этанолом с последующим центрифугированием. Супернатант анализировали с использованием DART-MS. Концентрации анализов в сыворотке крови находились на уровне сотен пикограмм в одном миллилитре. Градуировочные графики строили по четырем точкам, каждая из которых была представлена данными семи параллельных измерений. Отметим, что не упоминается ни внутренний стандарт, ни автодозатор. Утверждается, что 3 мкл образца наносили на боросиликатный капилляр, который держали в потоке гелиевой плазмы «до полного исчезновения образца». Методика ввода образца описана минимально; общая идея количественного определения с помощью DART-MS фиксированного объема пробы без учета его позиционирования в течение нескольких секунд требует более тщательного исследования. Авторы публикации⁹⁹ изучали фармакокинетические свойства флавоноидов в экстракте бузины, обогащенном фенольными кислотами,

полифенольными соединениями и другими флавоноидами. Пастилки для рассасывания, содержащие этот экстракт, давали пациентам, и затем исследовали содержание флавоноидов в их крови. Как и в исследовании⁹⁸, пробоподготовка сыворотки крови также заключалась в осаждении этанолом и центрифугировании. На капилляр, вносимый в область ионизации, наносили 10 мкл экстракта и удерживали его до полного исчезновения сигнала образца. Деметоксикуркумин и метиллинолеат использовали в качестве внутренних стандартов. Максимальные концентрации цианидина в сыворотке крови, определенные методами DART-MS и ВЭЖХ-МС, составляли соответственно 3.1 ± 1.0 и 5.4 ± 2.8 нмоль $\cdot$ л⁻¹. Авторы сделали вывод о сопоставимости данных DART-MS и ВЭЖХ-МС, однако, судя по приведенным фармакокинетическим кривым, данные, полученные для одних и тех же образцов этими методами, существенно различаются.

Результаты количественного DART-MS-анализа разных жидкостей представлены в табл. 4.

При рассмотрении приведенных данных складывается благоприятное впечатление о возможности количественного DART-MS-анализа с использованием внутренних (чаще всего изотопно-меченных) стандартов в диапазоне концентраций от пикограммов до микрограммов на один миллилитр. Однако опубликованы данные, противоречащие такому заключению. Так, в работе⁵¹ показаны нелинейность сигнала и отсутствие возможности определения содержания добавок (пластификаторов, красителей и др.) в модельных растворах, несмотря на то что использовали автодозатор

Таблица 4. Количественный анализ жидкостей с помощью DART-MS.

Анализ	Образец	Линейный динамический диапазон	Внутренний стандарт	Условия	Ссылки
γ -Гидроксипутират	Моча	до 800 мкг $\cdot$ мл ⁻¹	Гексадецилтерированный аналог аналита (50 мкг $\cdot$ мл ⁻¹)	Автодозатор не упоминается	См. ^a
39 Лекарственных веществ	Плазма крови	0.5 – 2000 нг $\cdot$ мл ⁻¹	Для большинства анализов внутренний стандарт не использовали	Использовали автодозатор «AutoDart HTC PAL» и вакуумный интерфейс «Varug» для увеличения чувствительности	26
Новые лекарственные вещества	Биоматериалы (плазма крови, гомогенаты тканей)	Минимальная концентрация 0.1 нг $\cdot$ мл ⁻¹ , линейный динамический диапазон — 3–4 порядка этой величины	При использовании меченого изотопом стандарта или без внутреннего стандарта (точность и воспроизводимость были сопоставимы)	То же	18
Никотинамид, аденин, синетрин и остхол	Сыворотка крови	На уровне нг $\cdot$ мл ⁻¹	Внутренний стандарт не упоминается	Автодозатор не упоминается	98
Промазин	Моча	1 – 500 мкг $\cdot$ мл ⁻¹	Хлорпромазин, 50 мкг $\cdot$ мл ⁻¹	То же	6
Химическое оружие (4 соединения)	Растворы в дихлорметане	5 – 1500 нг $\cdot$ мл ⁻¹	Стандарты, меченные изотопом	Автодозатор не использовали. Для каждой концентрационной точки проводили 7 параллельных измерений	17
Фунгициды, стобилуриновые ряда	Злаки и их экстракты	12 – 1200 нг $\cdot$ мл ⁻¹	Прохлораз (250 нг $\cdot$ мл ⁻¹)	Использовали автодозатор «AutoDart HTC PAL»	25

^a <http://www.jeolusa.com/RESOURCES/AnalyticalInstruments/DocumentsDownloads/tabid/337/Default.aspx?EntryId=44>

«AutoDart-97 CTC PAL». При определении бис(2-этилгексилового эфира) бензол-1,2-дикарбоновой кислоты в диапазоне концентраций $0.1 - 100 \text{ мкг} \cdot \text{мл}^{-1}$ коэффициент корреляции был < 0.45 . При концентрациях $< 0.1 \text{ мкг} \cdot \text{мл}^{-1}$ сигнал аналита отсутствовал. Применяли тройной квадрупольный масс-спектрометр, источник DART устанавливали, используя интерфейс для источников ионизации при атмосферном давлении. В работе¹⁰⁰ при оценке содержания куркумина в напитках коэффициент корреляции градуировочных графиков в диапазоне концентраций $5 - 100 \text{ мкг} \cdot \text{мл}^{-1}$ (модельные растворы куркумина в ацетоне) составлял 0.9823, что свидетельствует о высокой воспроизводимости анализов. Однако при сравнении данных, полученных методами DART-MS и ВЭЖХ с УФ-детектированием, различие результатов определения содержания куркумина составило 44%, т.е. правильность результатов DART-MS-анализа была недостаточна для количественного определения куркумина. Предположительно, это может быть связано с проявлением матричных эффектов.

6. Анализ твердых образцов

В работе¹⁹ показана возможность полуколичественной оценки содержания действующего вещества в лекарствах. Использовали таблетки массой 100 мг, содержащие 0.25, 2.5 и 25 мг действующего вещества (название соединения не приведено), для их ввода в область ионизации использовали пинцет. Для каждого содержания проводили 5 параллельных измерений, для оценки количества аналита использовали среднюю высоту пика на хронограмме DART, зарегистрированного в режиме мониторинга протонированной молекулы. Коэффициент корреляции градуировочного графика составил 0.9998, что свидетельствует о хорошей воспроизводимости. Хотя экспериментальные данные не приведены, но авторы сделали вывод, что метод DART-MS можно использовать для быстрой оценки содержания действующего вещества в таблетированных лекарственных препаратах, если процентное содержание этого вещества в таблетках значительно. По-видимому, правильность количественного определения была невысокой.

Предложен коммерчески доступный держатель таблеток (производства фирмы «IonSense», США), позволяющий автоматизировать анализ таблетированных лекарственных препаратов и, видимо, повысить воспроизводимость их позиционирования в области ионизации, однако работ о его применении не опубликовано.

При определении содержания куркумина в порошке правы карри¹⁰⁰ для построения градуировочных кривых были изготовлены образцы сравнения куркумина, сорбированного на силикагеле. Методика изготовления образцов включала высушивание метанольного раствора куркумина на силикагеле при вакуумировании и перемешивание полученного силикагеля с силикагелем, не содержащим куркумина. Коэффициент корреляции градуировочного графика в диапазоне содержаний $(5 - 100) \cdot 10^{-4}\%$ составлял 0.9093. Для оценки точности измерения содержания куркумина в напитках и порошке карри провели сравнение данных, полученных методами DART-MS и ВЭЖХ с УФ-детектированием. Результаты определения при анализе порошка карри различались на 10%. Вероятно, проявление матричных эффектов было минимальным при использовании образцов сравнения на силикагеле, но этот факт требует дальнейшего уточнения.

В работе²⁰ показана возможность полуколичественного анализа ароматических полосок с нанесенными душистыми

веществами с использованием источника DART в сочетании с тройным квадрупольным масс-спектрометром. При этом относительные стандартные отклонения высот пиков варьировали от 6–15 до 40%. Чувствительность в лучшем случае составляла 100 пг вещества, предварительно нанесенного на полоску в объеме раствора, равном 10 мкл. Сделан вывод о необходимости стандартизации формы образцов при проведении полуколичественного анализа.

Предложено самодельное устройство для подачи противомаларийных москитных сеток, обработанных инсектицидами, в область ионизации. Сетку зажимали между двух пластин, в каждой из которых имелось отверстие площадью 20 мм^2 . Показана возможность полуколичественного определения инсектицидов, нанесенных на сетки.²⁸ Коэффициент корреляции составил ≥ 0.983 ; предел определения дельта-метрина составлял 0.5 мг на 1 м^2 сетки при использовании в источнике DART как гелия, так и азота. Данных об определении меньших содержаний в работе не приведено.

Описано самодельное устройство для автоматизированной подачи хлопковых тампонов с нанесенными на них путем протирания соответствующей поверхности аналитами в область ионизации.^{39, 101–104} Показана применимость такого устройства для полуколичественного определения химических веществ, осевших из воздуха на различные поверхности.

Как видно из рассмотренных работ, возможности применения DART-MS для количественного анализа твердых образцов изучены в меньшей степени, чем для анализа жидкостей. Пределы детектирования аналитов в твердых объектах, выраженные в процентах, на несколько порядков больше, чем для жидких образцов. Это, на наш взгляд, объясняется тем, что при DART-MS-анализе жидкостей ионизация аналита происходит при сопутствующем испарении растворителя, т.е. фактически в условиях концентрирования пробы. В случае же анализа твердых объектов объем образца при ионизации остается неизменным, а ионизация происходит преимущественно с поверхности, при этом основная часть аналита, распределенная внутри образца, не поступает в систему детектирования. Поэтому сопоставление пределов детектирования в твердых и жидких образцах представляется некорректным.

V. Сочетание масс-спектрометрии DART с пробоподготовкой и хроматографией

Изначально главным достоинством DART-MS называли отсутствие пробоподготовки и хроматографического разделения. Однако в последнее время появились публикации, посвященные расширению возможностей определения веществ при сочетании DART-MS с пробоподготовкой и разными видами хроматографии.

1. Сочетание с пробоподготовкой

Для быстрого скрининга мочи на наличие наркотиков предложено использовать сочетание микротвердофазной экстракции и DART-MS.^{105, 106} При прямом вводе образцов мочи интенсивность сигналов аналитов недостаточна. Цель пробоподготовки — удаление мешающих веществ, перевод аналитов в более удобную для анализа форму (видимо, подразумеваются аммонийные производные, так как элюирование происходило в присутствии гидроксида аммония), а также предварительное концентрирование для повышения чувствительности определения. Для экстракции использовали микрошприц объемом 100–250 мкл, в месте стыковки иглы которого с поршневой полостью шприца находился

микрокартридж, заполненный 1–2 мг сорбента. Объем пробы, пропускаемой через микрокартридж, составлял до 250 мкл, а объем органического смыва — 20–50 мкл. Пределы обнаружения метилового эфира эгонины, бензоилэгоны, кокаина и кокаинэтилена в моче составляли 4–24 нг·мл⁻¹. Время экстракции одного образца не превышало 2 мин, в зазор между источником DART и масс-спектрометром вводили 5 мкл сконцентрированного образца. Для количественного анализа использовали внутренние стандарты — дейтерированные аналоги аналитов. Нижняя граница определяемых содержаний составила 65–95 нг·мл⁻¹. Сравнение с другими методами показало следующее.

Метод	I	II	III	IV
c , нг·мл ⁻¹	65–95	10–500	~ 10	~ 100–260

Здесь I — метод с использованием источника DART в сочетании с микротвердофазной экстракцией, II — метод газовой хромато-масс-спектрометрии, III — метод высокоэффективной жидкостной хромато-масс-спектрометрии; IV — метод высокоэффективной жидкостной хроматографии с УФ-детектированием; c — нижняя граница определяемых содержаний.

Для определения УФ-поглостителей (бензофенона, 2-этилгексилдиметил-*n*-аминобензоата, 4-*трет*-бутил-4'-метоксидибензоилметана, гомометилсалицилата, 2-этилгексилсалицилата, октокрилена и 4-метилбензилиденкамфоры) в природных водах чувствительности масс-спектрометрического метода DART недостаточно, поэтому было предложено сочетать его с сорбционной экстракцией, протекающей на стержне магнитной мешалки.⁴⁸ Использовали стержень мешалки длиной 2 см, покрытый слоем полидиметилсиксана толщиной 0.5 мм. Концентрировали аналиты из жидких проб на поверхности стержня, затем помещали его в область ионизации DART для регистрации масс-спектров. При этом можно было проводить полуколичественное определение: коэффициенты корреляции составили > 0.959, воспроизводимость — от 5 до 30%, пределы детектирования — < 40 нг·л⁻¹, объем экстрагируемой пробы — 250 мл. Сравнение результатов определения методами с ионизацией DART и газовой хромато-масс-спектрометрии с термодесорбцией показали, что в зависимости от природы аналита пределы обнаружения в первом случае были на 1–2 порядка выше, чем во втором. Однако метод с использованием ионизации DART обеспечивал высокую скорость анализов и возможность детектирования аналитов на уровне десятков нанограмм на литр, что примерно соответствовало уровню содержания аналитов в водах бассейнов после проведения заплывов. Такой подход предложено использовать для предварительного скрининга и отбора ограниченного числа проб, которые затем можно анализировать более чувствительным методом, например газовой хромато-масс-спектрометрией с термодесорбцией.

2. Сочетание с методом высокоэффективной жидкостной хроматографии

В 2010 г. появилась первая работа о сочетании методов ВЭЖХ и масс-спектрометрии с ионизацией DART.¹⁰⁷ Для реализации такого сочетания было предложено несложное приспособление для подачи потока элюента из хроматографа в область ионизации. Как оказалось, данное сочетание обладает рядом преимуществ по сравнению с традиционной ВЭЖХ-МС. Отличие такого сочетания от химической иони-

зации при атмосферном давлении заключается в том, что при ионизации DART область разряда и область ионизации разделены в пространстве. Важно, что при сочетании ВЭЖХ и DART-MS можно использовать обычные солевые буферы для ВЭЖХ, в том числе фосфатные, что значительно расширяет области применения метода. Установлено, что масс-спектрометр при ионизации DART является массовым, а не концентрационным детектором. Найдены следующие оптимальные параметры работы системы: скорость потока элюента — 1 мл·мин⁻¹, температура гелия 300–350°C, напряжение на решетчатом электроде — 75 эВ при регистрации анионов. Изучены аналитические характеристики предложенного метода. Например, пределы детектирования парабонов в режиме регистрации отрицательных ионов составили 20–55 нг·мл⁻¹, линейный динамический диапазон — 200–10 000 нг·мл⁻¹; для производных пипразина более высокая чувствительность определения обеспечивалась при регистрации положительных ионов, пределы детектирования составляли 0.1–0.3 нг·мл⁻¹, в изученном диапазоне концентраций 1–50 нг·мл⁻¹ коэффициент корреляции составил > 0.993.

3. Сочетание с газовой хроматографией

Возможность сочетания DART-MS с газовой хроматографией показана в работе⁹. Для реализации такого сочетания участок капиллярной колонки длиной 0.5 м выдвигали из газового хроматографа и помещали в обогреваемую до 250°C медную трубку. Часть колонки (~ 0.5 см) была выдвинута из обогреваемой трубки непосредственно в область ионизации DART. Для демонстрации возможностей сочетания рассматриваемых методов использовали тестовую смесь углеводородов. В зависимости от расстояния между выходом из источника DART и входом в масс-спектрометр преобладал один из двух разных механизмов ионизации, и масс-спектры были похожи на масс-спектры электронной (при расстоянии ~ 5 мм преобладали молекулярные ионы) или химической (при расстоянии ~ 15 мм преобладали протонированные молекулы) ионизации. Чувствительность определения в последнем случае была в ~ 10 раз хуже. В качестве достоинств сочетания газовой хроматографии и DART-MS названы возможность использования более высоких скоростей потока газа-носителя и иной механизм ионизации, позволяющий регистрировать соединения, анализ которых традиционным методом газовой хромато-масс-спектрометрии с электронной ионизацией затруднен (например, агрессивных соединений, обладающих корродирующим действием).

4. Сочетание с тонкослойной хроматографией

Сочетание метода тонкослойной хроматографии (ТСХ) и DART-MS представляет особый интерес для анализа жидких образцов сложного состава (например, различных экстрактов, настоек, напитков, биологических жидкостей).[†] Достоинствами сочетания плоскостной хроматографии и масс-спектрометрии DART по сравнению с методом ВЭЖХ являются возможность детектирования всех компонентов пробы, в том числе остающихся в стартовой зоне хромато-

† Большинство имеющихся публикаций о таком сочетании выполнены под руководством профессора Г.Морлок (Штутгарт, Германия).

граммы, отсутствие ограничений в выборе элюента, а также отсутствие «эффектов памяти».^{108, 109}

Первая публикация о сочетании DART-MS и высокоэффективной тонкослойной хроматографии (ВЭТСХ) появилась в 2006 г.¹¹⁰ Такое сочетание использовали для подтверждения данных о присутствии изопропилтиоксанта в молоке, йогуртах и жире, полученных методами ВЭТСХ с флуоресцентным детектированием, а также в сочетании с масс-спектрометрией с ионизацией электрораспылением. Сочетание ВЭТСХ и DART-MS не требовало предварительной экстракции аналитов с пластины для последующего масс-спектрометрического анализа. Для анализа пятно, расположение которого на пластине ВЭТСХ предварительно устанавливали путем денситометрического сканирования, обводили карандашом, соответствующие участки пластины вырезали и анализировали, используя DART-MS. Показана возможность идентификации изопропилтиоксанта, содержание которого в пятне составляло 3.2 нг (и более).

Возможность сочетания методов ВЭТСХ и DART-MS продемонстрирована также для быстрого определения акриламида в питьевой воде.¹¹¹ Это сочетание использовали для подтверждения данных ВЭТСХ с флуоресцентным детектированием, а также в сочетании с масс-спектрометрией электрораспылением. Также показано,¹¹² что с использованием такого сочетания можно проводить количественный анализ растворов изопропилтиоксанта и кофеина. В отсутствие внутреннего стандарта при ручном позиционировании пластины ВЭТСХ коэффициент корреляции градуировочного графика составил 0.8202, тогда как при использовании изотопно-меченного внутреннего стандарта он был равен 0.9892. Отношение сигнал:шум для сигнала пятна, содержащего ~1 нг изопропилтиоксанта, составляло 84. Показаны возможности идентификации добавок (присадок) к минеральным маслам,¹¹³ при этом аналиты представляли собой цинкорганические соединения. Сигналов ионов $[M+H]^+$ в спектре не было, но были сигналы с относительно высокой интенсивностью фрагментных ионов молекул аналитов, не содержащих цинка. Сочетание методов ВЭТСХ и DART-MS использовали для подтверждения данных, полученных другими аналитическими методами.

В 2008 г. опубликована статья⁵⁰, в которой показана возможность использования сочетания методов тонкослойной хроматографии и DART-MS для мониторинга степени прохождения органического синтеза в режиме реального времени. Для детектирования некоторых соединений с молекулярной массой > 600 использовали температуру в источнике DART, равную 500°C, в таких случаях ТСХ-разделение проводили на стеклянных пластинах, поскольку пластиковые пластины разрушались при температуре > 250°C. Кроме того, показана возможность сочетания методов ТСХ и DART-MS для разделения и идентификации куркумина, деметоксикуркумина и бисдеметоксикуркумина в экстрактах желтого имбиря.¹⁰⁰

В обзоре¹⁰⁹ указано, что сочетание ВЭТСХ и DART-MS обеспечивает пространственное разрешение < 1 мм, и этим методом можно разделить полосы, удаленные друг от друга на 3 мм. Пространственное разрешение, обеспечиваемое DART-MS, требует дальнейшего уточнения, особенно в связи с тем, что в 2009 г. появилась новая модель ионного источника DART, которая позволит более точно позиционировать образцы и обеспечит возможность сканирования целых ТСХ-пластин (без их разрезания). До появления новой модели ионного источника поток газа был направлен

непосредственно в масс-анализатор, т.е. горизонтально. При анализе пластин для тонкослойной хроматографии это было ограничением, так как приходилось держать образец в области ионизации таким образом, чтобы поток газа проходил по его боковой поверхности, а сам образец не блокировал поступление газа в масс-анализатор. В новой модификации можно варьировать угол наклона источника DART относительно входного отверстия в масс-спектрометр в пределах 45°. К концу 2010 г. не появилось ни одной публикации, посвященной изучению аналитических характеристик и новых возможностей, которые обеспечивает такая конфигурация источника DART. На наш взгляд, особый интерес представляет возможность анализа пластин для тонкослойной хроматографии. Совместно с такой модификацией источника DART был предложен трехмерный сканер для исследования широких поверхностей. Применение данного сканера позволит сочетать DART-MS с двумерной хроматографией. Кроме того, это позволит использовать DART-MS для получения двумерных масс-спектрометрических изображений распределения низкомолекулярных веществ на поверхностях. Такой подход привлекателен для масс-спектрометрического анализа гистологических срезов, который в настоящее время чаще всего проводят с помощью масс-спектрометрического метода MALDI,¹¹⁴ ограниченно пригодного для анализа низкомолекулярных соединений из-за перекрывания сигналов аналитов с сигналами матрицы. В связи с привлекательностью развития названных областей применения DART-MS необходимо установить пространственное разрешение при ионизации DART и предпринять усилия к его оптимизации.

VI. Заключение

Поскольку масс-спектрометрия с ионизацией DART появилась сравнительно недавно, ее методология недостаточно сформирована, многие потенциальные области применения до сих пор не исследованы. Привлекательной особенностью метода является возможность не проводить пробоподготовку и хроматографическое разделение, что позволяет существенно сэкономить время и снизить финансовые затраты на анализ. Однако доступные данные о качественном и, особенно, количественном анализе пока что скудны и сложно поддаются систематизации. Эти данные получены для разных типов соединений, в различных матрицах. Влияние настроек ионного источника и масс-спектрометра на аналитические характеристики не изучено на представительной выборке соединений и матриц. Неясно, как проводить количественные измерения: можно ли работать без устройств, позиционирующих образцы, и использовать внутренние стандарты, не меченные стабильными изотопами. Мало изучены способы изготовления твердых образцов сравнения и количественные характеристики при их анализе. Недостаточно исследованы особенности сочетания DART-MS с разными типами масс-анализаторов и возникающие при таких сочетаниях аналитические возможности. Требуется дальнейшего развития метод реакции DART-MS, особенно для анализа нелетучих веществ. В данном случае может оказаться полезным и накопленный опыт в масс-спектрометрии с ионизацией электрораспылением.^{115–117} Для отработки методологии качественного и количественного анализа с использованием DART-MS необходимо провести комплексное исследование на представительной выборке среднелетучих и нелетучих органических соединений с применением различных матриц и подложек для жидких проб.

Подлежат дальнейшему выяснению зависимости чувствительности определения от типа аналита и природы образца, способа введения пробы, влияния газов-реагентов. Например, какие-либо упоминания в литературе о применяемых газах-реагентах сводятся к парам аммиака, способствующим образованию ионов $[M + NH_4]^+$, и дихлорметана для образования ионов $[M + Cl]^-$, показано также возможное образование ионов $[M + CF_3COO]^-$ при использовании трифторуксусной кислоты. Требуется дальнейшего исследования закономерности появления в масс-спектрах DART сигналов ионов $[M + NH_4]^+$, так как, согласно литературным данным, эти ионы часто наблюдаются и в отсутствие подачи паров аммиака в область ионизации. Так, наличие сигналов таких ионов в масс-спектре DART показано¹¹⁸ даже для полиэтиленгликоля — наиболее часто используемого для калибровки при сочетании ионизации DART с масс-спектрометрией высокого разрешения. В качестве примера на рис. 4 приведен масс-спектр с серией интенсивных сигналов ионов $[H(OCH_2CH_2)_nOH + NH_4]^+$. Представляется особо перспективным разработать условия, в которых число сигналов в масс-спектре DART будет соответствовать числу компонентов исследуемой системы, поскольку это значительно увели-

чит возможности DART-MS при анализе сложных смесей неизвестных соединений.

Мало изучены возможности повышения чувствительности определения за счет увеличения поверхности наконечника, которым производят отбор и ввод жидких проб. Повышение чувствительности определения вследствие изменения материала наконечника (стекло с полиимидным покрытием) установлено только в одной работе²⁶.

Недостаточно изучена возможность проведения сорбционного концентрирования аналитов из жидких растворов с последующим помещением сорбента непосредственно в область ионизации DART. Такой подход представлен лишь в публикации⁴⁸, в которой для концентрирования аналитов использовали стержень магнитной мешалки, покрытый полидиметилсилоксаном.

Сочетание DART-MS с ТСХ потенциально обеспечивает уникальную возможность использования высочайшей селективности метода масс-спектрометрии при прямом анализе с пластины в потоке газа (*online*), без применения экстрагентов, размывающих пятно и искажающих его состав за счет содержащихся в них примесей. Кроме того, при этом можно детектировать и те компоненты пробы, которые не пере-

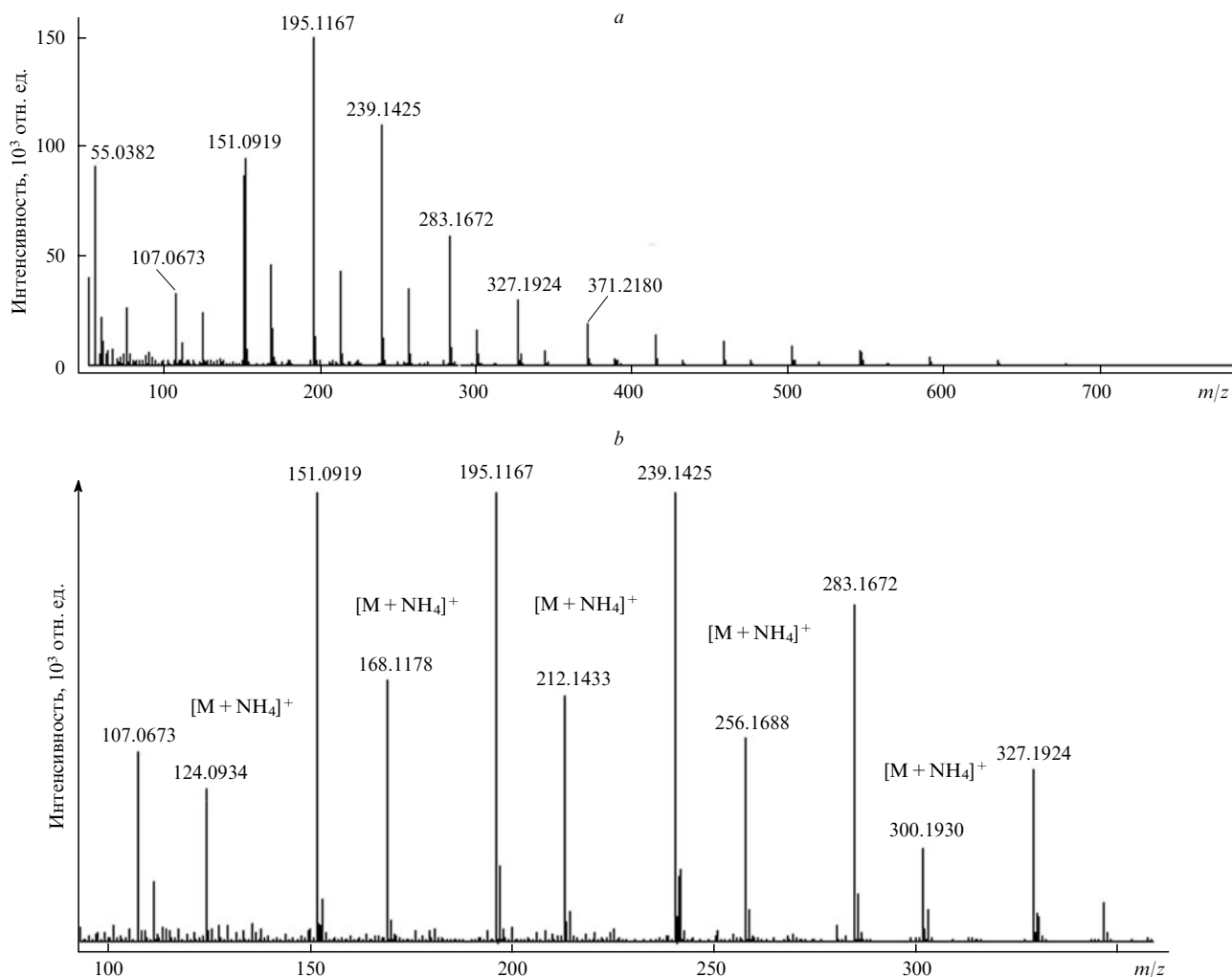


Рис. 4. Масс-спектр полиэтиленгликоля (a) и его увеличенный фрагмент (b). Показаны сигналы зарегистрированных интенсивных характеристичных ионов $[M + 18]^+$, где $M = H(OCH_2CH_2)_nOH$.

двигаются вместе с подвижной фазой, что является преимуществом такого сочетания перед методом ВЭЖХ-МС. Однако возможности данного сочетания изучены лишь в нескольких работах, на малом числе объектов и аналитов. Можно предположить, что недостатком сочетания тонкослойной хроматографии с ионизацией DART является проникновение аналитов в толщу неподвижной фазы на пластине для ТСХ. В связи с этим сочетание ТСХ и DART-MS *offline* (при предварительной экстракции пятен с пластины ТСХ с помощью специального экстрактора CAMAG) все же может обладать определенными преимуществами. Важно провести сопоставление достоинств и недостатков сочетания ТСХ с масс-спектрометрией с ионизацией DART *online* и *offline*.

Привлекательной областью применения представляется DART-MS-анализ высушенных пятен биологических жидкостей (особенно мочи и слюны, что важно для неинвазивной диагностики) на фильтровальной бумаге или иной подложке. Такой подход был предложен в 2009 г. для анализа пятен крови на бумаге с использованием других способов ионизации.^{119, 120} Применение такого подхода в клинической диагностике позволит упростить процедуры хранения, транспортировки и анализа биологических жидкостей.

Что касается других потенциальных областей применения, то до сих пор нет ни одной публикации в следующих областях, которые представляются нам особо перспективными для дальнейшего развития DART-MS:

- быстрый скрининг различных лекарственных форм, включая не только идентификацию, но и определение содержания действующего вещества;
- анализ продукции пчеловодства;
- скрининг биологических жидкостей на наличие допинговых веществ;
- идентификация наркотических веществ в волосах и ногтях;
- сочетание различных видов тонкослойной хроматографии и DART-MS для анализа сложных многокомпонентных смесей.

Для расширения возможностей и комплексного развития масс-спектрометрии DART необходимы систематическое исследование ее аналитических возможностей и создание методологии, включающей изучение и оптимизацию инструментальных параметров, которые влияют на аналитические характеристики метода, разработку подходов к улучшению этих характеристик, а также расширение исследований с применением DART-MS в сочетании с тонкослойной хроматографией. По-видимому, в ближайшие годы следует ожидать увеличения числа публикаций о возможностях и ограничениях DART-MS, а также о новых областях применения этого метода.

Работа выполнена при финансовой поддержке Совета по грантам Президента Российской Федерации (грант МК-594.2010.3) и в рамках научного проекта № 2.2.2.3/9055 (рег. № 01201058913) аналитической ведомственной целевой программы «Развитие научного потенциала высшей школы» (2009–2010).

Литература

1. Пат. 6949741 США (2005)
2. R.B.Cody, J.A.Laramée, H.D.Durst. *Anal. Chem.*, **77**, 2297 (2005)
3. J.A.Laramée, H.D.Durst, T.R.Connell, J.M.Nilles. *Am. Labor. Online Ed.*, **2**, 1 (2009)
4. O.D.Sparkman. *J. Am. Soc. Mass Spectrom.*, **16**, 967 (2005)
5. E.S.Chernetsova, G.E.Morlock. *Mass Spectrom. Rev.*, (2011) (in the press)
6. R.B.Cody, J.A.Laramée, J.M.Nilles, H.D.Durst. *JEOL News*, **40**, 1 (2005)
7. F.J.Andrade, J.T.Shelley, W.C.Wetzel, M.R.Webb, G.Gamez, S.J.Ray, G.M.Hieftje. *Anal. Chem.*, **80**, 2653 (2008)
8. J.T.Shelley, J.S.Wiley, G.C.Y.Chan, G.D.Schilling, S.J.Ray, G.M.Hieftje. *J. Am. Soc. Mass Spectrom.*, **20**, 837 (2009)
9. R.B.Cody. *Anal. Chem.*, **81**, 1101 (2009)
10. A.J.Dane, R.B.Cody. *Analyst*, **135**, 696 (2010)
11. C.N.McEwen, B.S.Larsen. *J. Am. Soc. Mass Spectrom.*, **20**, 1518 (2009)
12. F.M.Penning. *Naturwissenschaften*, **15**, 818 (1927)
13. H.C.Matswijk. Ph.D. Thesis. University of Utrecht, Netherlands, 1997
14. G.A.Harris, F.M.Fernández. *Anal. Chem.*, **81**, 322 (2009)
15. L.G.Song, S.C.Gibson, D.Bhandari, K.D.Cook, J.E.Bartmess. *Anal. Chem.*, **81**, 10080 (2009)
16. L.G.Song, A.B.Dykstra, H.Yao, J.E.Bartmess. *J. Am. Soc. Mass Spectrom.*, **20**, 42 (2009)
17. J.M.Nilles, T.K.Connell, H.D.Durst. *Anal. Chem.*, **81**, 6744 (2009)
18. S.Yu, E.Crawford, J.Tice, B.Musselman, J.T.Wu. *Anal. Chem.*, **81**, 193 (2009)
19. R.Helmy, W.Schafer, L.Buhler, S.Marcinko, B.Musselman, E.Guidry, H.Jenkins, F.Fleitz, C.J.Welch. *Org. Proc. Res. Devel.*, **14**, 386 (2010)
20. O.P.Haefliger, N.Jeckelmann. *Rapid Commun. Mass Spectrom.*, **21**, 1361 (2007)
21. J.Hajšlova, L.Vaclavik, J.Pulkrabova, J.Poustka, T.Cajka. *Organohal. Compd.*, **70**, 922 (2008)
22. J.A.Laramée, H.D.Durst, J.M.Nilles, T.R.Connell. *Am. Labor.*, **41** (4), 24 (2009)
23. J.A.Laramée, H.D.Durst, J.M.Nilles, T.R.Connell. *Am. Labor.*, **41** (7), 25 (2009)
24. C.Petucci, J.Diffendal, D.Kaufman, B.Mekonnen, G.Terefenko, B.Musselman. *Anal. Chem.*, **79**, 5064 (2007)
25. J.Schurek, L.Vaclavik, H.Hooijerink, O.Lacina, J.Poustka, M.Sharman, M.Caldow, M.W.F.Nielen, J.Hajšlova. *Anal. Chem.*, **80**, 9567 (2008)
26. Y.P.Zhao, M.Lam, D.L.Wu, R.Mak. *Rapid Commun. Mass Spectrom.*, **22**, 3217 (2008)
27. L.Vaclavik, T.Cajka, V.Hrbek, J.Hajšlova. *Anal. Chim. Acta*, **645**, 56 (2009)
28. J.J.Pérez, G.A.Harris, J.E.Chipuk, J.S.Brodbelt, M.D.Green, C.Y.Hampton, F.M.Fernández. *Analyst*, **135**, 712 (2010)
29. D.L.G.Borges, R.E.Sturgeon, B.Welz, A.J.Curtius, Z.Mester. *Anal. Chem.*, **81**, 9834 (2009)
30. S.Banerjee, K.P.Madhusudan, S.P.S.Khanuja, S.K.Chattopadhyay. *Biomed. Chromatogr.*, **22**, 250 (2008)
31. B.Roschek Jr., R.C.Fink, M.D.McMichael, D.Li, R.S.Alberte. *Phytochemistry*, **70**, 1255 (2009)
32. M.Haunschild, C.W.Klampfl, W.Buchberger, R.Hertsens. *Analyst*, **135**, 80 (2010)
33. J.M.Nilles, T.R.Connell, H.D.Durst. *Analyst*, **135**, 883 (2010)
34. F.M.Fernández, R.B.Cody, M.D.Green, C.Y.Hampton, R.McGready, S.Sengaloundeth, N.J.White, P.N.Newton. *Chem. Med. Chem.*, **1**, 702 (2006)
35. J.L.Rummel, A.M.McKenna, A.G.Marshall, J.R.Eyler, D.H.Powell. *Rapid Commun. Mass Spectrom.*, **24**, 784 (2010)
36. J.A.Laramée, H.D.Durst, T.R.Connell, J.M.Nilles. *Am. Labor.*, **40**, 16 (2008)
37. R.R.Steiner. *Microgr. J.*, **7**, 3 (2010)
38. T.Rothenbacher, W.Schwack. *Rapid Commun. Mass Spectrom.*, **24**, 21 (2010)
39. A.H.Granger, G.W.Sovocool. *Rapid Commun. Mass Spectrom.*, **22**, 2375 (2008)
40. E.Block, R.B.Cody, A.J.Dane, R.Sheridan, A.Vattekatte, K.Wang. *Pure Appl. Chem.*, **82**, 535 (2010)

41. E.Block, A.J.Dane, S.Thomas, R.B.Cody. *J. Agric. Food Chem.*, **58**, 4617 (2010)
42. T.Rothenbacher, W.Schwack. *Rapid Commun. Mass Spectrom.*, **23**, 2829 (2009)
43. J.M.Wells, M.J.Roth, A.D.Keil, J.W.Grossenbacher, D.R.Justes, G.E.Patterson, D.J.J.Barket. *J. Am. Soc. Mass Spectrom.*, **19**, 1419 (2008)
44. C.Wang, Y.Zhou, D.C.Baker. *ARKIVOC*, (xiv), 171 (2009)
45. J.M.Nilles, T.R.Connell, S.T.Stokes. *Propell. Explos. Pyrotech.*, **35**, 446 (2010)
46. G.A.Harris, D.M.Hostetler, C.Y.Hampton, F.M.Fernández. *J. Am. Soc. Mass Spectrom.*, **21**, 855 (2010)
47. M.Zhou, J.F.McDonald, F.M.Fernández. *J. Am. Soc. Mass Spectrom.*, **21**, 68 (2010)
48. M.Haunschmidt, C.W.Klampfl, W.Buchberger, R.Hertsens. *Anal. Bioanal. Chem.*, **397**, 269 (2010)
49. C.Laphorn, F.Pullen. *Eur. J. Mass Spectrom.*, **15**, 587 (2009)
50. N.J.Smith, M.A.Domin, L.T.Scott. *Org. Lett.*, **10**, 3493 (2008)
51. L.K.Ackerman, G.O.Noonan, T.H.Begley. *Food Add. Contam., Part A*, **26**, 1611 (2009)
52. S.D.Maleknia, T.L.Bell, M.A.Adam. *Int. J. Mass Spectrom.*, **279**, 126 (2009)
53. T.M.Vail, P.R.Jones, O.D.Sparkman. *J. Anal. Toxicol.*, **31**, 304 (2007)
54. R.R.Steiner, R.L.Larson. *J. Forensic Sci.*, **54**, 1 (2009)
55. J.D.Roper-Miller, P.R.Stout, N.D.Bynum, J.F.Casale. *Microgr. J.*, **5**, 34 (2007)
56. M.E.Curtis, M.A.Minier, P.Chitranshi, O.D.Sparkman, P.R.Jones, L.Xue. *J. Am. Soc. Mass Spectrom.*, **21**, 1371 (2010)
57. L.Vaclavik, J.Schurek, T.Cajka, J.Hajšlova. *Chem. Listy*, **102**, s324 (2008)
58. P.N.Newton, F.M.Fernández, A.Plancon, D.C.Mildenhall, M.D.Green, L.Ziyong, E.M.Christophel, S.Phanouvong, S.Howells, E.McIntosh, P.Laurin, N.Blum, C.Y.Hampton, K.Faure, L.Nyadong, C.W.Ray Soong, B.Santoso, W.Zhiguang, J.Newton, K. Palmer. *PLoS Med.*, **5**, e32 (2008)
59. P.N.Newton, C.Y.Hampton, H.K.Alter, T.Teerwarakulpana, S.Prakongpan, R.Ruangveerayuth, N.White, N.P.J.Day, M.B.Tudino, N.Mancuso, F.M.Fernández. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, **79**, 662 (2008)
60. L.Nyadong, G.A.Harris, S.Balayssac, A.S.Galhena, M.Malet-Martino, R.Martino, R.M.Parry, M.D.Wang, F.M.Fernández, V.Gilard. *Anal. Chem.*, **81**, 4803 (2009)
61. P.N.Newton, R.McGready, F.Fernández, M.D.Green, M.Sunjio, C.Bruneton, S.Ohanouvong, P.Millet, C.J.M.Whitty, A.O.Talisuna, S.Proux, E.M.Christopel, G.Malenga, P.Singhasivanon, K.Bojang, H.Kaur, K. Palmer, N.P.J.Day, B.M.Greenwood, F.Nosten, N.J.White. *PLoS Med.*, **3**, 0752 (2006)
62. C.Ricci, L.Nyadong, F.Yang, F.M.Fernández, C.D.Brown, P.N.Newton, S.G.Kazarian. *Anal. Chim. Acta*, **623**, 178 (2008)
63. F.M.Fernández, M.D.Green, P.N.Newton. *Ind. Eng. Chem. Res.*, **47**, 585 (2008)
64. L.Nyadong, A.S.Galhena, F.M.Fernández. *Anal. Chem.*, **81**, 7788 (2009)
65. A.S.Galhena, G.A.Harris, K.K.Murray, F.M.Fernández. *Anal. Chem.*, **82**, 2178 (2010)
66. J.P.Williams, V.J.Patel, R.Holland, J.H.Scrivens. *Rapid Commun. Mass Spectrom.*, **20**, 1447 (2006)
67. K.Saka, K.Konuma, S.Asai, K.Unuma, M.Nakajima, K.Yoshida. *Forensic Sci. Int.*, **191**, e5 (2009)
68. A.C.Moffat, R.B.Cody, R.D.Lee, A.J.O'Neil. *J. Pharm. Pharmacol.*, (Suppl. 1), A-26 (2007)
69. E.S.Chernetsova, P.O.Bochkov, M.V.Ovcharov, S.S.Zhokhov, R.A.Abramovich. *Drug Test. Anal.*, **2**, 292 (2010)
70. Е.С.Чернецова, Р.А.Абрамович. *Вестн. Росздрав.*, **2**, 51 (2010)
71. Е.С.Чернецова, П.О.Бочков, М.В.Овчаров, Г.В.Затонский, Р.А.Абрамович. *Масс-спектрометрия*, **7**, 147 (2010)
72. Е.С.Чернецова, М.В.Овчаров, Ю.Ю.Хомяков, П.О.Бочков, А.В.Варламов. *Изв. АН. Сер. хим.*, 1963 (2010)
73. M.A.Domin, B.D.Steinberg, J.M.Quimby, N.J.Smith, A.K.Greene, L.T.Scott. *Analyst*, **135**, 700 (2010)
74. B.Musselman, E.Crawford, J.Crechmer. *Chromatogr. Today*, **3**, 8 (2010)
75. R.Kubec, R.B.Cody, A.J.Dane, R.A.Musah, J.Schraml, A.Vattekkatte, E.Block. *J. Agric. Food Chem.*, **58**, 1121 (2010)
76. J.G.Mayoral, M.Nouzovaa, A.Navareb, F.G.Noriega. *PNAS*, **106**, 21091 (2009)
77. B.Roschek Jr., R.C.Fink, D.Li, M.McMichael, C.M.Tower, R.D.Smith, R.S.Alberte. *J. Med. Food*, **12**, 615 (2009)
78. V.L.H.Bevilacqua, J.M.Nilles, J.S.Rice, T.R.Connell, A.M.Schenning, L.M.Reilly, H.D.Durst. *Anal. Chem.*, **82**, 798 (2010)
79. S.Banerjee, K.P.Madhusudan, S.K.Chattopadhyay, L.U.Rahman, S.P.S.Khanuja. *Biomed. Chromatogr.*, **22**, 830 (2008)
80. C.Y.Pierce, J.R.Barr, R.B.Cody, R.F.Massung, A.R.Woolfitt, H.Moura, H.A.Thompson, F.M.Fernández. *Chem. Commun.*, 807 (2007)
81. J.Ra, S.Lee, H.J.Kim, Y.P.Jang, H.Ahn, J.Kim. *J. Ethnopharm.*, **128**, 241 (2010)
82. N.Uchiyama, R.Kikura-Hanajiri, N.Kawahara, Y.Goda. *Forensic Toxicol.*, **27**, 61 (2009)
83. V.Bajpai, D.Sharma, B.Kumar, K.P.Madhusudan. *Biomed. Chromatogr.*, **24**, 1283 (2010)
84. J.Y.Yew, R.B.Cody, E.A.Kravitz. *PNAS*, **105**, 7135 (2008)
85. M.Zhou, W.Guan, L.D.Walker, R.Mezenzev, B.B.Benigno, A.Gray, F.M.Fernández, J.F.McDonald. *Cancer Epid. Biom. Prev.*, **19**, 2262 (2010)
86. M.J.Bennett, R.R.Steiner. *J. Forensic Sci.*, **54**, 370 (2009)
87. T.Cajka, L.Vaclavik, K.Riddellova, J.Hajšlova. *LC/GC Eur.*, **21**, 250 (2008)
88. R.W.Jones, R.B.Cody, J.F.McClelland. *J. Forensic Sci.*, **51**, 915 (2006)
89. E.S.Chernetsova, Yu.Yu.Khomyakov, S.V.Goryainov, M.V.Ovcharov, P.O.Bochkov, G.V.Zatonsky, S.S.Zhokhov, R.A.Abramovich. *Mendeleev Commun.*, **20**, 299 (2010)
90. K.Kpegba, T.Spadero, R.B.Cody, N.Nesnas, J.A.Olson. *Anal. Chem.*, **79**, 5479 (2007)
91. X.Yang, X.Xu, F.Ji. *J. Phys. Chem. B*, **112**, 7196 (2008)
92. M.E.Curtis, P.R.Jones, O.D.Sparkman, R.B.Cody. *J. Am. Soc. Mass Spectrom.*, **20**, 2082 (2009)
93. И.Лаварьини, Ф.Маньо, Р.Сералья, П.Тральди. *Количественные методы в масс-спектрометрии*. Техносфера, Москва, 2008
94. O.D.Sparkman. *J. Am. Soc. Mass Spectrom.*, **17**, 873 (2006)
95. N.Jeckelmann, O.P.Haeffliger. *Rapid Commun. Mass Spectrom.*, **24**, 1165 (2010)
96. Е.С.Чернецова, А.Г.Корякова. *Масс-спектрометрия*, **7**, 101 (2010)
97. Е.С.Чернецова, А.С.Ковалева, А.Г.Корякова. *Масс-спектрометрия*, **6**, 238 (2009)
98. S.Ayers, B.Roschek Jr., J.M.Williams, R.S.Alberte. *Online J. Pharmacol. Pharmacokin.*, **5**, 6 (2008)
99. B.Roschek Jr., R.S.Alberte. *Online J. Pharmacol. Pharmacokin.*, **4**, 1 (2008)
100. H.J.Kim, Y.P.Jang. *Phytochem. Anal.*, **20**, 372 (2009)
101. A.H.Granger. *Environ. Forensic.*, **9**, 127 (2008)
102. A.H.Granger. *Environ. Forensic.*, **9**, 137 (2008)
103. A.H.Granger. *Am. Labor.*, **40**, 11 (2008)
104. A.H.Granger. *Environ. Forensic.*, **10**, 183 (2009)
105. M.Abdel-Rehim. *Bioanalysis*, **1**, 687 (2009)
106. E.Jagerdeo, M.Abdel-Rehim. *J. Am. Soc. Mass Spectrom.*, **20**, 891 (2009)
107. W.Eberherr, W.Buchberger, R.Hertsens, C.W.Klampfl. *Anal. Chem.*, **82**, 5792 (2010)
108. G.Morlock, W.Schwack. *LC/GC Eur.*, **21**, 366 (2008)

109. G.Morlock, W.Schwack. *Trends Anal. Chem.*, **29**, 1157 (2010)
110. G.Morlock, W.Schwack. *Anal. Bioanal. Chem.*, **385**, 586 (2006)
111. A.Alpmann, G.Morlock. *J. Sep. Sci.*, **31**, 71 (2008)
112. G.Morlock, Y.Ueda. *J. Chromatogr. A*, **1143**, 243 (2007)
113. E.Dytkevitz, G.Morlock. *J. AOAC Int.*, **91**, 1237 (2008)
114. K.Schwamborn, R.C.Krieg, M.Reska, G.Jakse, R.Knuechel, A.Wellmann. *Int. J. Mol. Med.*, **20**, 155 (2007)
115. N.B.Cech, C.G.Enke. *Mass Spectrom. Rev.*, **20**, 362 (2001)
116. R.B.Cole. *J. Mass Spectrom.*, **35**, 763 (2000)
117. P.A.Belyakov, V.I.Kadentsev, A.O.Chizhov, N.G.Kolotyrkina, A.S.Shashkov, V.P.Ananikov. *Mendeleev Commun.*, **20**, 125 (2010)
118. Е.С.Чернецова, М.В.Овчаров, Г.В.Затонский, Р.А.Абрамович, И.А.Ревельский. *Масс-спектрометрия*, **7**, 299 (2010)
119. G.J.Van Berkel, V.Kertesz. *Anal. Chem.*, **81**, 9146 (2009)
120. P.Abu-Rabie, N.Spooner. *Anal. Chem.*, **81**, 10275 (2009)

DART MASS SPECTROMETRY AND ITS APPLICATION IN CHEMICAL ANALYSIS

E.S.Chernetsova, G.E.Morlock, I.A.Revelsky

Peoples' Friendship University of Russia, Research and Innovations Department

8/2, Ul. Miklucho-Maklaya, 117198 Moscow, Russian Federation, Fax +7(495)433–1511

Russian Research Centre Kurchatov Institute, NBIC-Centre

1, Pl. Akad. Kurchatova, 123182 Moscow, Russian Federation, Fax +7(499)196–7723

University of Hohenheim, Institute of Food Chemistry

28, Garbenstraße, 70599 Stuttgart, Deutschland, Fax +49(711)4592–4096

Department of Chemistry, M.V.Lomonosov Moscow State University

1, Leninskie Gory, 119991 Moscow, Russian Federation, Fax +7(495)939–4675

Published data on the fundamental and applied aspects of DART mass spectrometry are surveyed. The DART ionization principles and the key parameters affecting the analytical characteristics of the method and mass spectra of the determined compounds are considered. The advantages and drawbacks of the DART mass spectrometry are discussed, and the existing and prospective applications are indicated.

Bibliography — 120 references.

Received 15th November 2010