

УДК 621.384.8

Масс-спектрометры для медико-биологических исследований. О з е р о в Л. Н., П а в л е н к о В. А., П у ш - к и н а М. А., С л у ц к и й М. Е. — В кн.: Научное приборостроение. Теоретические и эксперименталь- ные исследования. Л.: Наука, 1984, с. 78—82.

Рассматриваются основные принципы построения масс-спектрометрической аппаратуры для медико-биоло- гических исследований при изучении газообменных процессов в газовых и жидких средах. При- ведены основные характеристики отечественных масс-спектрометров для одновременной регистрацим нескольких газов, в основу которых положены одноколлекторные анализаторы со сканированием пиков ионного тока, снабженные замкнутыми системами высоковакуумной откачки. Лит. — 12 назв., ил. — 2.

III. СОЗДАНИЕ ПРИБОРОВ ДЛЯ НАУЧНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Л. Н. Озеров, В. А. Павленко, М. А. Пушкина, М. Е. Слуцкий

МАСС-СПЕКТРОМЕТРЫ ДЛЯ МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Работы по применению масс-спектрометрического метода в медико-биологических исследованиях проводятся около двух десятилетий, однако значительные сдвиги в этой области наблюдаются лишь в последнее время в связи с созданием как в СССР, так и за рубежом специализированных моделей масс-спектрометрической аппаратуры. Масс-спектрометрические методы исследований хорошо зарекомендовали себя в изучении газообменных процессов дыхания, при анализе газов крови и других биологических жидкостей, при изучении тканевого и кожного газообмена [1—3].

Масс-спектрометры успешно применяются для изучения функции внешнего дыхания в условиях физиологических лабораторий, для экспресс-диагностики и наблюдения за состоянием пациентов в операционных, реанимационных палатах и отделениях интенсивной терапии [3, 4].

Специфика использования предъявляет определенные требования к аппаратуре, заключающиеся в основном в повышенной надежности, низком уровне шума, транспортабельности, скорости подготовки к работе и простоте обслуживания. Для большинства исследований необходимы приборы, одновременно анализирующие содержание нескольких компонентов в газовой или жидкой среде, обладающие сравнительно высоким быстродействием и малым газопотреблением. Диапазон масс для решения большинства задач составляет 2—100 а. е. м.

Структурная схема масс-спектрометра в большой степени определяется типом анализатора. В многоколлекторных анализаторах с магнитным полем одновременная регистрация нескольких компонентов обеспечивается наличием нескольких коллекторов по числу компонентов. В однокolleкторных анализаторах (например квадрупольных или радиочастотных) эта задача решается сканирующей системой путем последовательной настройки анализатора на все регистрируемые компоненты. Недостатки многоколлекторных систем заключаются в сложности анализатора и заранее определенном наборе компонентов. Ионно-оптические системы таких анализаторов требуют высокой точности изготовления, а перестройка на другой набор компонентов требует наличия сложных узлов перемещения в вакууме коллекторных систем. Достоинством многоколлекторных систем является более полное использование ионного тока и соответственно лучшее отношение сигнал/шум, так как на каждый коллектор непрерывно приходит ток регистрируемой компоненты. Многоколлекторные масс-спектрометры имеют сравнительно простую электронику. Примером приборов этого типа являются масс-спектрометры фирмы «Годарт-Стетхем» [1], «Вариан» и «Перкин-Эльмер». Следует отметить, что до последнего времени почти все приборы зарубежных фирм имели многоколлекторные анализаторы.

Приборы с однокolleкторными анализаторами обладают более низким коэффициентом использования ионного тока, соответственно меньшей чувствительностью, так как величина ионного тока обратно пропорциональна количеству регистрируемых компонентов. В связи с наличием сканирующей системы электроники таких приборов несколько сложнее. Однако несомненным достоинством

одноколлекторных приборов со сканирующей системой является простота выбора регистрируемых компонентов [5].

Недостаток одноколлекторных масс-спектрометров — низкий коэффициент использования ионного тока — может быть существенно уменьшен применением оптимальных систем измерения ионных токов и методов статистической обработки. По-видимому, этим и объясняется появление в последние годы зарубежных моделей масс-спектрометров с одноколлекторными анализаторами и со сканирующими системами (прибор типа 200МГА фирмы «Центроник»).

В масс-спектрометрах для исследования в газовых средах обычно применяется двухступенчатая система напуска газов, состоящая из длинного капилляра,

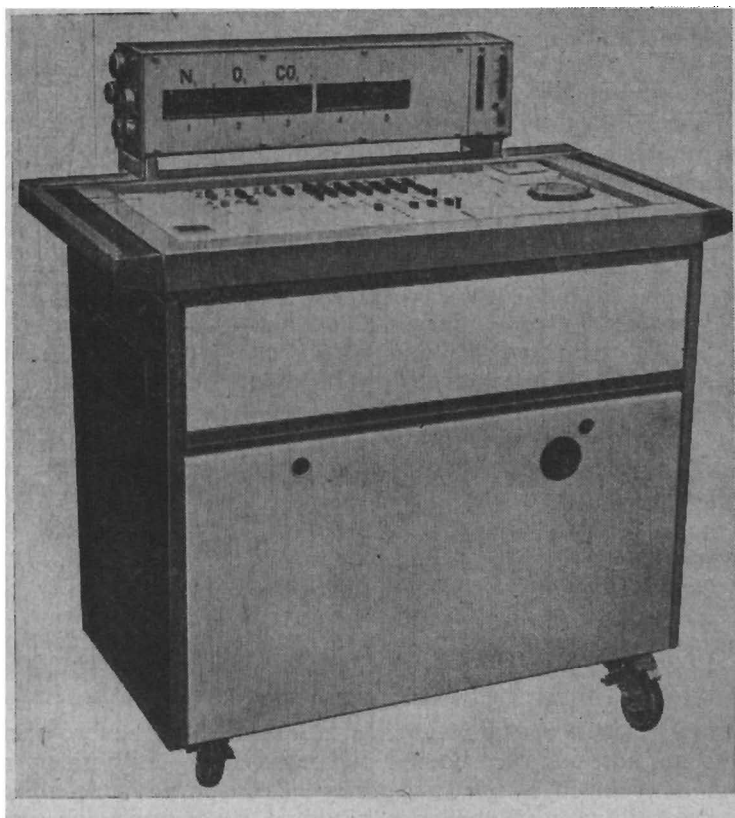


Рис. 1. Внешний вид масс-спектрометра MX6203.

снижающего давление под действием вакуумного насоса с атмосферного до уровня около 133 Па (1 мм рт. ст.) и молекулярного натекателя в виде пористого материала или диафрагмы с малым отверстием [3]. Система напуска газов из жидкой среды обычно одноступенчатая и представляет собой газопроницаемую мембрану из тонкого полимера, располагаемую на конце капилляра [1, 6].

Система высоковакуумной откачки в приборах зарубежных фирм выполнена по общепринятой схеме и включает в себя форвакуумный и высоковакуумный насосы как диффузионного типа, так и магниторазрядного (последние образцы) [2].

Первая отечественная модель масс-спектрометра MX6202 для исследования процессов дыхания была разработана в 70-х годах, серийно выпускается и эксплуатируется во многих клиниках и научно-исследовательских центрах страны [3]. В настоящее время разработана более совершенная модель медико-биологического масс-спектрометра MX6203 (рис. 1 и 2), предназначенная для исследований в газовых и жидких средах [7]. В обоих моделях применен одноколлекторный анализатор радиочастотного типа 13 со сканирующей электронной системой.

Одним из достоинств отечественных масс-спектрометров является оригинальная система откачки анализатора на высокий вакуум, выполненная по замкнутой схеме и содержащая только магнитоэлектрический насос. Предварительный вакуум обеспечивается в процессе изготовления и затем сохраняется в течение всего срока службы прибора. При этих условиях включение магнитоэлектрического насоса 12 обеспечивает создание рабочего вакуума в анализаторе за несколько секунд, чем достигается быстрое приведение прибора в рабочее состояние и упрощение работы на нем [8]. Триодный магнитоэлектрический насос производительностью около 50 л/с по азоту обеспечивает предельный вакуум до $1,33 \cdot 10^{-7}$ Па (10^{-9} мм рт. ст.). Высоковакуумный ввод насоса размещен в зоне отсутствия магнитного поля в стенке магнитопровода, что исключает возникновение электрической утечки по изолятору, обычно возникающей из-за напыления металла [9].

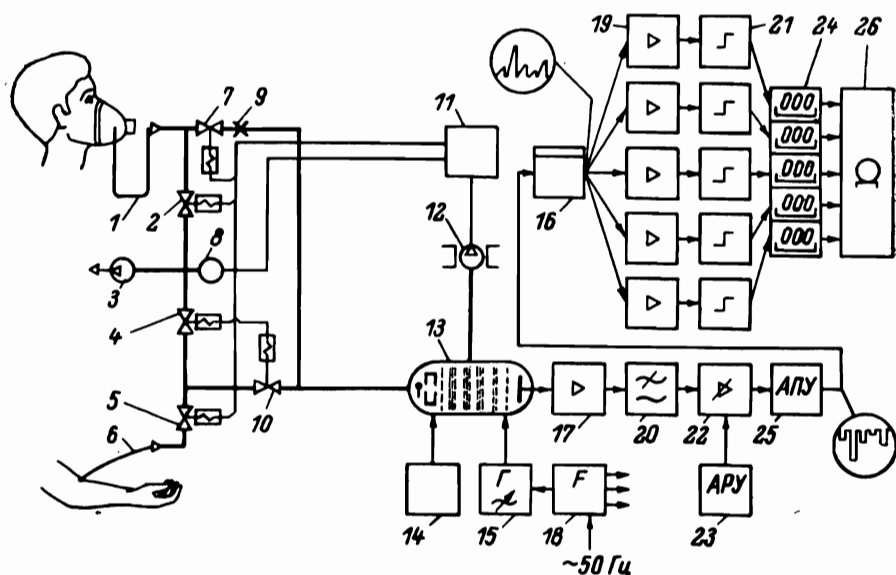


Рис. 2. Структурная схема масс-спектрометра МХ6203.

Исследование газовой среды ведется с помощью 3-метрового капилляра 1, газовый поток по которому создается механическим вакуумным насосом 3. Вторая ступень напуска содержит диафрагму 9 с отверстием в несколько микрон и обеспечивает молекулярный характер потока в источник ионов анализатора. Для исследования жидких сред применяется перфорированный на конце капилляр 6, снабженный мембраной из тонкого силиконового каучука, через которую газы, растворенные в жидкости, попадают непосредственно в источник ионов. Капилляр имеет дросселирующее сужение, обеспечивающее уравнивание потоков газов, по-разному проникающих через мембрану [10].

Наличие быстродействующих высоковакуумных электромагнитных клапанов 2, 4, 5, 7, 10 и измерителей давления 8, 12, включенных в систему автоматической блокировки 11, обеспечивает работу одной из двух систем напуска (газовой или жидкостной), а также защиту анализатора от прорыва атмосферы. Роль измерителя давления в анализаторе выполняет магнитоэлектрический насос.

В приборе применены 4-каскадный 24-цикловый радиочастотный анализатор с разрешающей способностью по полувысоте пика около 50, работающий в диапазоне масс 2—100 а. е. м. [11] и высокоэффективный источник ионов аксиального типа с дросселированием газового потока. Давление в источнике примерно в 5 раз выше, чем в анализаторе, что позволяет улучшить аналитические характеристики прибора. Перепад давления создается каналами, образуемыми отверстиями в электродах ионно-оптической системы. Источник ионов снабжен плоским реневым катодом, рассчитанным на весь срок службы прибора (не менее 4000 ч). Ток эмиссии катода стабилизируется системой 14.

Сканирующая система обеспечивает одновременную регистрацию пяти компонентов. Сканирование ведется с цикличностью 100 мс. Из 20 мс, приходящихся на регистрацию одной компоненты, большую часть времени в цепи коллектора анализатора течет ионный ток, соответствующий вершине масс-спектрометрического пика. Остальное время используется для успокоения электрометрического усилителя и вспомогательных операций. Сканирование по вершинам пиков в анализаторе осуществляется дискретным изменением частоты широкодиапазонного генератора 15 при неизменном ускоряющем напряжении.

Таким образом, исключается дискриминация по амплитудам пиков во всем диапазоне масс. Изменение частоты в пределах 2—20 мГц производится подмагничиванием контура. В генераторе применена система стабилизации частоты, исключая уход с вершин пиков. Предусмотрена возможность плавного перекрытия диапазона масс [12].

В системе измерения ионных токов применены автоподстройка уровня и интегрирование сигнала, что позволило улучшить отношение сигнал/шум. Усиление ионных токов осуществляется электрометрическим усилителем 17 на интегральной схеме с полосой 1000 Гц. Далее активным фильтром 20 отсекаются шумы вне рабочей полосы и сигнал усиливается масштабным усилителем 22. Регулировкой коэффициента усиления оператор устанавливает необходимую чувствительность по каждому из пяти каналов. Автоподстройка уровня 25 осуществляется путем привязки сигнала перед регистрацией каждого пика, что повышает отношение сигнал/шум, исключает влияние дрейфа электрометрического усилителя на измерения. Далее сигнал интегрируется на емкости интегратора 16 и разделяется по пяти отдельным каналам измерения, включающим в себя емкостные ячейки памяти на операционных усилителях 19.

Циклограмма работы сканирующей системы, управление ключами, переключение частоты генератора и ряд других операций осуществляется программным устройством 18. Работа устройства синхронизирована с частотой промышленной сети, что исключает сетевые помехи. В связи с недостаточной стабильностью сети время интегрирования задается высокостабильным формирователем.

Регистрация сигналов в объемных процентах концентрации или в единицах давления производится визуально на табло пятиканального аналого-цифрового преобразователя 24 и документально с дискретностью 0.1 или 1.6 с — на цифropечатающем устройстве 26 типа МТ10-16. Прибор снабжен внешними выходами в аналоговой форме и в виде параллельного кода.

В целях повышения информативности прибор снабжен аналоговым обработчиком 21, фиксирующим амплитудные значения концентраций на входе и выдохе (альвеолярный воздух) и выдающим показания на АЦП и ЦПУ синхронно с частотой дыхания. Управляющим сигналом для этого устройства является наличие CO_2 в выдыхаемом воздухе.

С целью улучшения аналитических характеристик масс-спектрометр МХ6203 снабжен устройствами компенсации осколочных пиков и автоматической регулировки усиления 23. Первое из них вычитает из измеряемого пика величину пика осколка. В частности при измерении CO_2 в источнике ионов образуется определенный процент CO , масса которого близка к массе N_2 , что вносит искажения в измерения N_2 . Система автоматической регулировки усиления суммирует величины всех измеряемых пиков и по этому показателю поддерживает постоянство усиления всего тракта. Таким образом, на измерения не оказывают влияния возможные изменения коэффициента передачи системы напуска и электронных узлов, нестабильность источника и других элементов прибора, приводящие к изменению чувствительности.

Масс-спектрометры просты в эксплуатации, снабжены небольшим количеством органов управления, имеют небольшие габариты и массу и легко перемещаются. Электронные узлы прибора МХ6203 выполнены в основном на интегральных схемах.

Основные характеристики отечественных масс-спектрометров для медико-биологических исследований:

	МХ6202	МХ6203
Назначение	Исследование газовой среды	Исследование газовых и жидких сред
Диапазон масс, а. е. м.	12—44	2—100
Количество одновременно регистрируемых компонентов	3	13 (5 одновременно по выбору)
Погрешность измерений, об.%	±0.25	±0.2
Газодинамическая постоянная времени, с: для газовой среды (не более)	0.15	0.1
для жидкой среды	—	5—15
Газопотребление (не более), мл/с: для газовой среды	0.15	0.25
для жидкой среды	—	5 · 10 ⁻⁶
Время подготовки к работе, мин	10	1

Длительный опыт эксплуатации отечественных масс-спектрометров при исследовании газообменных процессов в клинических и лабораторных условиях, в том числе в реанимационных отделениях и палатах интенсивной терапии, определил перспективные направления дальнейшего развития этой области исследований. Наряду с многофункциональными масс-спектрометрами, к которым относится модель МХ6203, нужны более простые приборы целевого назначения, например, для определения основных показателей внешнего дыхания. Такие приборы, в том числе переносного типа, смогут эффективно использоваться в экспресс-диагностике, в частности в условиях скорой помощи, а также в сочетании с другой аппаратурой, включая вычислительные устройства, применяться для комплексных исследований состояния организма и диагностики.

Можно ожидать также расширения возможностей масс-спектрометрической аппаратуры, упрощения методик и повышения точности измерений показателей при снабжении приборов дополнительными устройствами в виде масок, дыхательных трубок, кранов-переключателей и др., обладающих низким сопротивлением дыханию и малым объемом, капиллярами систем напуска различной длины и проницаемости, а также газосборными приспособлениями для изучения кожного и тканевого дыхания. Следует полагать, что масс-спектрометрия в медико-биологических исследованиях займет такое же место, как и в традиционных для масс-спектрометрии методах изотопного и химического анализа в многочисленных научных и прикладных исследованиях.

ЛИТЕРАТУРА

1. Beste K. W., Hellige G., Hensel J., Schenk H. D., Bretschneider H. J. — Biomediz. Techn., 1976, Bd 21, N. 3, S. 86.
2. Buckingham J. D., Dennis N. T. M. — Vacuum, 1975, v. 25, N 11—12, p. 489.
3. Левшанков А. И., Озеров Л. Н., Павленко В. А., Пушкина М. А., Слуцкий М. Е., Уваров Б. С. — Медицинская техника, 1977, № 1, с. 6.
4. Loitz P., Ahnefeld F. W. — Anaesthetist, 1977, Bd 26, N 1, S. 22.
5. Пушкина М. А., Слуцкий М. Е. — ПТЭ, 1969, № 3, с. 160.
6. Бережковский М. А., Королинский М. И., Озеров Л. Н., Пушкина М. А., Слуцкий М. Е. — ПТЭ, 1980, № 4, с. 164.
7. А. с. 10411 (СССР). Масс-спектрометр / В. В. Доос, А. П. Жиганов, М. Л. Либман, А. Д. Логвинов, М. Е. Слуцкий. — Оpubл. в Б. И., 1981, № 2.
8. А. с. 293378 (СССР). Медицинский прибор для анализа выдыхаемого воздуха / Б. И. Зархин, Н. В. Королевская, М. Л. Либман, В. А. Павленко, М. А. Пушкина, А. Э. Рафальсон, Н. К. Самойленко, М. Е. Слуцкий, М. Д. Шутов, Г. Е. Цигельман. — Оpubл. в Б. И. 1973, № 35.
9. А. с. 731493 (СССР). Магниторазрядный насос / М. Л. Либман, М. Е. Слуцкий. — Оpubл. в Б. И., 1980, № 16.
10. А. с. 851172 (СССР). Газоотборное катеттерное устройство / М. А. Бережковский, М. Л. Либман, Л. Н. Озеров, М. А. Пушкина, М. Е. Слуцкий. — Оpubл. в Б. И., 1981, № 28.
11. Рафальсон А. Э., Слуцкий М. Е. — Энциклопедия измерений, контроля, автоматизации (ЭИКА), 1969, № 12, с. 25.
12. Пушкина М. А., Слуцкий М. Е. — ПТЭ, 1976, № 3, с. 129.