

УДК 577.112.6: 613.6]+ 543.544

© В. Д. Гладилович, Е. П. Подольская

## ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ МЕТОДА ГХ-МС (ОБЗОР)

В обзоре рассмотрены возможности применения метода ГХ-МС (газовая хроматография—масс-спектрометрия). Описаны основы метода и области, в которых используется ГХ-МС.

*Кл. сл.:* газовая хроматография—масс-спектрометрия, токсикологический анализ, пробоподготовка, анализ нефти, анализ загрязнений окружающей среды, анализ пищевых продуктов

### ВВЕДЕНИЕ

(Газовая хроматография—масс-спектрометрия) (ГХ-МС) — метод количественного и качественного анализа широкого круга соединений, открывающий большие перспективы во многих областях, таких как токсикология, медицина, промышленность. ГХ-МС — комбинация двух мощных аналитических инструментов: газовой хроматографии, обеспечивающей высокоэффективное разделение компонентов сложных смесей в газовой фазе, и масс-спектрометрии, позволяющей идентифицировать как известные, так и неизвестные компоненты смеси.

Варианты использования газового хроматографа в качестве системы разделения и ввода пробы в масс-спектрометр были предложены еще в конце 50-х годов XX века [1, 2]. Исторически известны несколько типов интерфейсов ГХ-МС, однако в результате развития высокопроизводительной вакуумной техники и практически полного вытеснения ГХ с насадочными колонками (с большими потоками газа-носителя) подавляющее большинство производителей в настоящее время применяет так называемый прямой ввод пробы, т. е. непосредственный вывод конца колонки в область ионизации масс-спектрометра [2]. Применяемый в качестве газа-носителя гелий является легким газом, и избыток его легко удаляется вакуумной системой прибора.

ГХ-МС высокоспецифично характеризует вещества по газохроматографическим индексам удерживания и масс-спектрам. Вещества с перекрывающимися хроматографическими пиками различают по их масс-спектрам. С другой стороны, изомеры с похожими или идентичными масс-спектрами различают по индексам удерживания. Таким образом, ГХ и МС дополняют друг друга при анализе смесей.

Сфера применения метода ГХ-МС определяет-

ся списком аналитов, которые могут быть разделены методом газовой хроматографии. Это относительно низкомолекулярные и термически стойкие аналиты, несущественно распадающиеся при нагреве в инжекторе хроматографа и имеющие среднюю или низкую полярность. Для анализа соединений другого типа необходим альтернативный метод анализа, например ВЭЖХ-МС.

Наиболее распространенным вариантом ГХ-МС был и остается анализ с применением ионизации электронным ударом (ЭУ) [1]. При проведении скрининга спектры, полученные при нормированных условиях ионизации (70 эВ), сравниваются с библиотечными масс-спектрами.

Для повышения селективности применяют альтернативные методы ионизации, чаще всего — химическую ионизацию с детектированием положительных (ПХИ) или отрицательных ионов (ОХИ) [1]. К сожалению, стандартизация спектров ХИ затруднена и является в основном специфичной для каждого прибора. Тем не менее воспроизводимость спектров на конкретном приборе, как правило, удовлетворительна и позволяет успешно проводить качественный (по молекулярному иону) и количественный анализ конкретных компонентов. ХИ редко применяется как скрининговый метод, чаще всего она используется для целевого определения аналитов или их групп.

Зачастую для анализа методом газовой хроматографии соединений, имеющих полярные группы ОН и NH, необходима стадия дериватизации. Обычно метаболиты большинства лекарственных и наркотических веществ имеют одну или несколько полярных групп разной природы; это могут быть первичные и вторичные аминогруппы  $H_2NR$  и  $HNRR$ , имеющие основные свойства разной силы, фенольные или спиртовые гидроксигруппы, а также карбокси- и амидные группы, имеющие кислотные свойства разной силы. Наиболее часто для анализа метаболитов применяется

ацелирование уксусным ангидридом в присутствии основного катализатора типа пиридина или триэтиламина [3]. При ацелировании происходит этерификация первичных и вторичных аминов, фенольных и спиртовых гидроксигрупп. Ацелирование имеет ряд безусловных преимуществ: дешевизна реактивов, получение стабильных дериватов, отсутствие эффекта "привыкания" колонки. Однако из одного соединения с несколькими —ОН-группами может образоваться несколько дериватов с непостоянным количеством продуктов реакции, в силу того что существует возможность побочных реакций отщепления воды у некоторых соединений под действием сильного водоотнимающего средства — уксусного ангидрида [3].

Алкилирование (метилование, этилирование или пропилирование) обычно применяется для идентификации и количественного анализа веществ, имеющих NH- и OH-группы кислотного характера или карбоксильные группы [4, 5]. Триметилсилильные (ТМС) эфиры легко гидролизуются и нестабильны при хранении; кроме того, введение реагентов для получения ТМС-эфиров в колонку газового хроматографа при анализе ведет к ее "привыканию" [3]. Полифторированные реагенты (трифторуксусный, пентафторпропионовый и гептафтормасляный ангидриды) довольно дороги и также относительно легко гидролизуются, что ограничивает их применение; кроме того, для производных этих реагентов в библиотеках масс-спектров имеется очень мало справочных данных. Следует также отметить, что избыток реагентов после ацелирования необходимо тщательно удалять, т. к. эти реагенты довольно реакционно-способны и могут повредить жидкую фазу колонки и металлические части масс-селективного детектора. Для целей скрининга часто используется ацелирование смесью уксусного ангидрида с безводным пиридином, т. к. это один из самых простых и технологичных способов дериватизации, который не требует особых мер предосторожности, и его преимущества для серийных массовых анализов намного превосходят его недостатки [3].

На сегодняшний день ГХ-МС находит свое применение в качестве аналитического метода при анализе нефти, нефтепродуктов, пищевых продуктов, загрязнений окружающей среды, в решении задач обеспечения безопасности, в медицине и токсикологии.

#### **ГХ-МС В АНАЛИЗЕ НЕФТИ И НЕФТЕПРОДУКТОВ**

В состав фракций нефти и нефтепродуктов могут входить тысячи компонентов. Простейшая фракция — природный газ, который состоит в ос-

новном из метана. В зависимости от источника добычи природный газ может также содержать диоксид углерода, сероводород и легкие углеводороды (этан, пропан, бутан). Другие фракции с более высокими температурами кипения это — лигроин, средние дистилляты, масла и осадок. Эти фракции могут быть в дальнейшем очищены для получения бензина, дизельного и авиационного топлива, смазочных масел, асфальта. Некоторые из этих фракций переводят в основные растворители, олефины и ароматические соединения.

ГХ-МС используют для анализа фракций от природного газа до газойлей с температурами кипения до 650 °С. В связи с чрезвычайной сложностью молекулярного распределения в средних дистиллятах и газойлях жидкостно-хроматографическое разделение по полярности молекул облегчает последующий ГХ-МС-анализ. Нелетучие фракции можно анализировать с использованием пиролиза образца при температурах больше 450 °С, обычно 600–800 °С, перед ГХ-МС-анализом.

ГХ-МС интенсивно используется в органической геохимии нефти. Экстракты из геологических образцов (нефть, уголь, нефтематеринская порода, сланец) представляют собой сложные смеси органических соединений. Некоторые из них являются биомаркерами, которые могут дать информацию о происхождении нефти и угля и условиях отложения пород. Биомаркеры это углеводороды, сохранившие углеродный скелет находящихся на большой глубине древних организмов, претерпевших физико-химические превращения [6]. Биомаркерами являются изопреноиды, тритерпаны, стераны, порфирины.

Угли и сланцы содержат нерастворимые и нелетучие макромолекулярные компоненты — кероген. Это основной предшественник нефти и газа [7]. Для его анализа предложена техника мгновенного пиролиза в сочетании с ГХ-МС [8].

ГХ-МС используется при рутинных анализах бензина и других топлив с целью определить компонентный состав — парафины, изопарафины, олефины, нафталины и ароматику [9].

#### **ИСПОЛЬЗОВАНИЕ МЕТОДА ГХ-МС ДЛЯ АНАЛИЗА ЗАГРЯЗНЕНИЙ ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ**

В настоящее время наибольшее внимание в вопросах исследования загрязнения окружающей среды уделяется анализу природных и сточных вод. ГХ-МС с онлайн твердофазной экстракцией позволяет достоверно определить следовые количества известных соединений и ориентировочно идентифицировать неизвестные соединения.

Табл. 1. Аналитические параметры некоторых пестицидов в водных образцах

Аналит	MW, Да	Линейный диапазон, нг/л	Предел обнаружения, нг/л
Дезэтилатразин	187	2–200	0.5
Атразин	215	1–200	0.2
Метолахлор	283	1–200	0.04
Трифлуралин	335	0.1–200	0.01
Карбофуран	221	0.1–200	0.1
Паратион-метил	263	2–200	1
Алахлор	269	0.1–200	0.05
Фенитроцион	277	0.1–200	0.1
Фентион	278	0.1–200	0.1
Паратион-этил	291	5–200	2
Карбарил	201	1–200	0.1

Системы (ГХ—ионная ловушка) обеспечивают высокую чувствительность и повышенную селективность в режиме МС-МС. Так, ГХ-ИЛ в сочетании с онлайн твердофазной экстракцией была оптимизирована для определения следовых количеств полярных и неполярных пестицидов [10]. Превосходные тандемные масс-спектры были получены при концентрациях веществ в воде 0.1 нг/л (табл. 1) [9].

Система (ГХ—ионная ловушка—МС-МС) с предварительной твердофазной экстракцией (ТФЭ) была оптимизирована для алахлора и метолахлора с пределами обнаружения 0.1 мкг/л для обоих соединений [11].

Экспериментальное определение диоксинов, полихлорбифенилов (ПХБ), полихлортерфенилов (ПХТ) и токсафена стало важной задачей с тех пор, как было выявлено, что некоторые конгенеры диоксинов и ПХБ токсичны для животных, обладают высокой персистентностью и способностью накапливаться в природе [12].

Большое количество попыток было предпринято с целью определить токсичность каждого из конгенеров диоксинов и ПХБ и разработать масс-спектрометрические методики идентификации каждого конгенера на выходе из ГХ-колонок. Было предложено использование в качестве детектора квадрупольного тандемного масс-спектрометра, снабженного ионной ловушкой в качестве детектора, обладающего большой чувствительностью и специфичностью к диоксидам и ПХБ [13].

Фураны структурно близки к диоксидам, они совместно выделяются из природных образцов, что затрудняет анализ диоксинов, т. к. фураны одновременно с ними элюируются при хроматографическом разделении. Масс-спектрометр с квадрупольной ионной ловушкой позволяет иденти-

фицировать полихлордибензо-*n*-диоксины среди десятков конгенеров и полихлордибензофуранов [13–15].

Одновременное элюирование конгенеров ПХБ в сложных смесях затрудняет их количественный анализ. Для решения этой проблемы была разработана ГХ-МС-система с химической ионизацией в масс-спектрометре [16, 17], позволяющая совместно определять одновременно элюирующиеся ди-*o*-замещенный конгенер 110 (2,3,3',4',6-пентахлорбифенил) и *o*-незамещенный конгенер 77 (3,3',4,4'-тетрахлорбифенил), при том что концентрация высокотоксичного конгенера 77 в природных образцах обычно в 100 раз меньше, чем конгенера 110.

Анализ ПХТ затруднен из-за сложности смесей, высоких температур кипения полихлорированных конгенеров и одновременного элюирования малохлорированных конгенеров и некоторых ПХБ (разделение можно улучшить, используя капиллярные колонки длиннее 50 метров).

Для анализа ПХТ обычно используют ГХ высокого разрешения с электронзахватным детектором (HRGC—ECD) [18] с МС-детектором с ионизацией ЭУ [19] или ОХИ [20]. HRGC—ECD обеспечивает удовлетворительную чувствительность и селективность при анализе ПХТ, однако присутствие похожих соединений, например высокохлорированных ПХБ или других тяжелых галогенированных соединений (полихлорнафталины, хлороорганические пестициды), может влиять на достоверность полученных результатов. К тому же возможен только полуколичественный анализ ПХТ.

Токсафен считается самым широкоиспользуемым инсектицидом в мире. Он состоит из полихлорборнатов (76 %), полихлорборненов (18 %),

полихлорборнадиенов (2 %), других хлорированных углеводородов (1 %) и нехлорированных углеводородов (3 %) [21].

ГХ высокого разрешения в сочетании с масс-спектрометрией высокого разрешения обеспечивает надежный анализ ПХТ и токсафена в природных и биологических объектах с высокой селективностью, при этом присутствие других полихлорированных соединений не препятствует анализу [22].

ГХ высокого разрешения с масс-спектрометрическим детектированием и ионизацией электронным ударом можно использовать в качестве референсного метода анализа ПХТ и токсафена с низкими пределами обнаружения (5–9 пг) [23].

### ГХ-МС АНАЛИЗ ПИЩЕВЫХ ПРОДУКТОВ

ГХ-МС используют для анализа пищевых ароматизаторов. Предложены различные методы удаления летучих компонентов, связанных с ароматизаторами, из еды: динамический парофазный анализ и газовая экстракция (*purge and trap*) при исследовании оливковых и других пищевых масел [24], экстракция растворителем [25], высоковакуумная перегонка и перегонка с водяным паром [26], сверхкритическая флюидная экстракция [27] и твердофазная микроэкстракция [28, 29].

Ароматические соединения вяленой пармской ветчины были проанализированы методом ГХ-МС с термодесорбцией после экстракции с применением динамического парофазного анализа [30]; было идентифицировано 122 летучих соединений, в том числе углеводороды, альдегиды, спирты и эфиры.

Сверхкритическая флюидная экстракция в качестве метода пробоподготовки в пищевом анализе стала необычно популярна в последнее время. Эффективность использования сверхкритических жидкостей в исследованиях винных ароматических соединений была продемонстрирована и при оффлайн ТФЭ, и при онлайн ТФЭ-ГХ [31].

Твердофазную микроэкстракцию применяли при ГХ-МС-анализе (режим селективных ионов) 2,4,6-трихлоранизола, соединения, вызывающего "пробковую болезнь" вина [21]. Для количественного анализа в качестве внутреннего стандарта использовали полностью дейтерированный трихлоранизол. Предел обнаружения составил 5 нг/л.

Твердофазную микроэкстракцию (ТФМЭ) применяли при анализе летучих соединений из яблок [32]. *Time-compressed* ГХ была предложена для уменьшения времени разделения без потери аналитических характеристик. ТФМЭ обеспечивает широкий линейный диапазон от  $ppb$  до  $ppm$ .

Для количественного определения ароматизаторов чаще всего применяют дейтерированные

стандарты. Так, использование дейтерированных метоксипиразинов позволило провести идентификацию и количественный анализ метоксипиразинов винограда в различных красных винах на уровне нг/л [33].

Монотерпены, сесквитерпены и их кислородсодержащие производные являются важными компонентами основных растительных масел. Определение терпенов как ароматизаторов представляется важной задачей в медицине, ветеринарии, пищевой и косметической промышленности. Идентификация терпенов достаточно сложна, поскольку они обычно встречаются в смесях родственных соединений. ГХ считается самым быстрым и удобным методом разделения терпенов в смесях, особенно при использовании капиллярных колонок. Тем не менее ГХ-МС-анализ терпенов не всегда обеспечивает достоверный результат, поскольку различные вещества (гомологи, позиционные изомеры, стереоизомеры) могут иметь одинаковые спектры либо пики могут перекрываться. В этом случае используют газохроматографические индексы удерживания [34]. Для этого, по наиболее распространенной методике, терпены анализируют при помощи системы ГХ-ПВД на двух колонках различной полярности [35–37] в режиме программирования температуры. Для большей точности идентификации был введен такой параметр, как коэффициент распределения  $K_p$  аналита между двумя несмешивающимися жидкостями (*n*-гексан и ацетонитрил) [38].

### ПРИМЕНЕНИЕ ГХ-МС В РЕШЕНИИ ЗАДАЧ ОБЕСПЕЧЕНИЯ БЕЗОПАСНОСТИ

Метод ГХ-МС широко используют для анализа большинства взрывчатых веществ до и после взрыва [39], поскольку другие методы (ЯМР, ИК-спектроскопия) не позволяют достоверно анализировать взрывчатые соединения после взрыва, когда имеется очень сложная смесь со следовыми количествами взрывчатого вещества. Проблемы возникают лишь в случае нелетучих соединений, например нитроцеллюлозы, которая не элюируется с ГХ-колонок, и термически лабильных соединений, таких как тетрил и некоторые нитроэфиры, которые могут разлагаться или гидролизироваться в ГХ-инжекторе.

Лучше всего методом ГХ-МС анализируются нитроароматические соединения, которые довольно стабильны в условиях ГХ: тринитротолуол [40–42], динитротолуолы, динитробензолы, нитротолуолы [43]. Нитропроизводные бензола, толуола, фенола и анилина, экстрагированные из водных растворов, были проанализированы методом ГХ-МС с различными типами ионизации: ЭУ, ПХИ, ОХИ. Наибольшая селективность (предел обнару-

жения 1–3 пг) была достигнута при использовании ОХИ (метаном и аргоном) [44].

В рамках международной Конвенции о запрещении разработки, производства, накопления и применения химического оружия и о его уничтожении актуальна задача создания надежных методов анализа, позволяющих выявлять факты и контролировать степень интоксикации организма после воздействия токсичных химикатов.

Методы идентификации токсичных химикатов в биосредах по продуктам разложения их аддуктов получили значительное распространение в связи с тем, что для анализа продуктов разложения, являющихся низкомолекулярными соединениями, могут быть использованы газовая хроматография (ГХ) и газовая хроматография в сочетании с масс-спектрометрией (ГХ-МС), ставшие в настоящее время общепринятыми и доступными средствами аналитической химии.

В ретроспективных исследованиях биосред жертв отравления заринном [45, 46] была проведена идентификация продуктов гидролиза зарина (изопропилметилфосфоновой и метилфосфоновой кислот) трипсином и щелочной фосфатазой посредством их ГХ-МС-анализа в виде соответствующих триметилсилиловых эфиров.

С помощью сочетания методов ГХ-МС и модифицированной методики секвенирования белков по Эдману была определена ковалентная модификация гемоглобина сернистым ипритом по N-концевому остатку валина [47]. Была продемонстрирована возможность установления факта воздействия иприта на организм человека путем иммунохимического анализа N7-гуанинового аддукта в составе ДНК [46]. Разработаны методики определения иприта методом ГХ-МС с дериватизацией бис(гептафторбутиратом) и ионизацией ЭУ (предел обнаружения 5 нг/мл) [48] или бис(пентафторбензоатом) и ОХИ (предел обнаружения 1 нг/мл) [49]. Разработан подход к идентификации и оценке степени поражения люизитом путем анализа его аддуктов с гемоглобином [50].

При рутинных анализах VX методом ГХ-МС с ионизацией ЭУ определяют продукт его гидролиза — этилметилфосфоновую кислоту. Предел обнаружения в сыворотке крови человека составляет 1 нг/мл [51].

### ГХ-МС-АНАЛИЗ В МЕДИЦИНЕ И ТОКСИКОЛОГИИ

В клинических анализах и определении нетоксичных веществ метод ГХ-МС не получил широкого распространения. Можно, однако, выделить некоторые области применения: клинический анализ стероидов и селективный скрининг врожденных ошибок метаболизма.

Способность ГХ-МС определять множество метаболитов стероидов одновременно в едином "стероидном профиле" остается до сих пор непревзойденной. Предложена методика определения 12 анаболических гормонов в моче с пределами обнаружения 0.5 нг/мл [52]. Показан метод определения 8 анаболических стероидов в тканях свиней после жидкостно-жидкостной экстракции (ЖЖЭ) и дериватизации гептафторбутировым ангидридом с пределами обнаружения 0.9–1.5 мкг/кг [53].

Врожденные ошибки метаболизма представляют собой группу редких заболеваний. Для обнаружения излечимых врожденных заболеваний используют лабораторные скрининговые тесты. Такие биохимические исследования включают в себя анализ аминокислот в плазме и моче, органических кислот (интермедиатов в метаболизме аминокислот, жиров и углеводов), пуринов, пиримидинов, олиго- и полисахаридов в моче, карнитина, ацилкарнитина и длинных жирных кислот в плазме. Большую роль играет и определение органических ацидурий [54]. Именно их анализ является основным применением ГХ-МС в селективном скрининге [55, 56]. Органические кислоты экстрагируют из биологических жидкостей методом твердофазной экстракции, затем дериватизируют этерификацией обычно с N,O-бис(триметилсилил)трифторацетамидом, содержащем 1 % триметилхлорсилана, реже диазометаном [57]. Кислородсодержащие кислоты предварительно переводят в оксимы с помощью гидроксилamina и его производных. Хроматографическое разделение проводят на капиллярных колонках.

Анализ анаболических стероидов, а также эстрогенов долгое время тесно связан с ГХ-МС. Сложность анализируемых образцов вынуждает использовать капиллярные колонки для разделения; в большинстве лабораторий применяют неполярные или малополярные колонки с силикагелем длиной 25–30 м. Для разделения изомеров иногда используют колонки длиной до 60 м. Для дополнительной очистки образца предложено использовать систему ГХ-ГХ с двумя колонками [58].

Развитие техники МС-МС позволило определять соединения в сложных смесях, поскольку во фрагментном спектре отсутствуют сигналы примесей [59].

Одна из основных областей применения ГХ-МС — токсикология и судебная медицина, поскольку это один из самых мощных, универсальных и чувствительных методов качественного и количественного определения наркотических и лекарственных веществ и их метаболитов в различных биологических образцах (кровь, плазма, моча, слюна, пот, волосы). К настоящему времени разработано множество методик определения большой группы наркотических и лекарственных веществ в плазме или цельной крови, использую-

щих ГХ с азотно-фосфорным и масс-селективным детекторами [60], а также методик для скрининга отдельных групп лекарственных и наркотических веществ, бензодиазепинов [61–63], барбитуратов [64], амфетаминов [65], каннабиноидов [66], фенотиазинов [67], антиэпилептиков, антидепрессантов, нейролептиков и опиатов [68, 69] и т. д. В большинстве случаев образцы крови или плазмы анализируются для более точного количественного определения токсиканта, обнаруженного при скрининге мочи.

Подготовка образцов биожидкостей перед анализом должна включать в себя следующие стадии: разрушение конъюгатов (т. к. большинство полярных метаболитов наркотических и лекарственных веществ выводятся с мочой в конъюгированном

виде); выделение анализируемых веществ из биоматериала; дериватизацию полярных труднолетучих аналитов и переочистку экстракта (если необходимо). В то же время важно, чтобы при подготовке образцов в анализируемых соединениях не нарушалась их основная структура, т. к. это приведет к трудностям их идентификации. Для разрушения конъюгатов обычно применяется либо мягкий, но продолжительный ферментативный гидролиз, либо более жесткий прямой кислотный гидролиз. Обычно ферментативный гидролиз используется в допинг-контроле и для анализа некоторых групп соединений, чувствительных к кислотному гидролизу (типа 1,4-бензодиазепинов, кокаина и др.). Для токсикологических анализов

**Табл. 2.** Значения  $m/z$  характерных фрагментных ионов для идентификации кислых и нейтральных лекарственных и наркотических препаратов в моче при использовании в одновременном скрининге. Метод анализа — ГХ-МС; пробоподготовка: кислотный гидролиз, жидкость-жидкостная экстракция, дериватизация (ацилирование)

Классы лекарств	Наблюдаемые ионы ( $m/z$ )	Ссылки
Антидепрессанты, трициклические	58, 84, 86, 100, 191, 193, 194, 205 и 120, 182, 195, 235, 261, 276, 284, 293	[70, 71]
Антидепрессанты, SSRI	58, 72, 86, 173, 176, 234, 238, 290	[72]
Нейролептики, бутирофеноны	112, 123, 134, 148, 169, 257, 321 и 189, 191, 223, 233, 235, 245, 287, 297	[73]
Нейролептики, фенотиазины	58, 72, 86, 98, 100, 113, 114, 141 и 132, 148, 154, 191, 198, 199, 243, 267	[74]
Бензодиазепины	111, 205, 211, 230, 241, 245, 249, 257, 308, 312, 333, 340, 357	[75, 76]
Барбитураты	83, 117, 141, 157, 167, 207, 221, 235	[77]
Антиконвульсанты	102, 113, 146, 185, 193, 204, 208, 241	[78]
Лекарства против болезни Паркинсона	86, 98, 136, 150, 165, 196, 197, 208	[79]
Фенотиазиновые антигистамины	58, 72, 100, 114, 124, 128, 141, 199	[80]
Алканоламиновые антигистамины	58, 139, 165, 167, 179, 182, 218, 260	[81]
Этилендиаминовые антигистамины	58, 72, 85, 125, 165, 183, 198, 201	[82]
Алкиламиновые антигистамины	58, 169, 203, 205, 230, 233, 262, 337	[83]
Опиаты и опиоиды	111, 138, 187, 245, 259, 327, 341, 343, 359, 420	[84]
Неопиоидные анальгетики	120, 139, 151, 161, 188, 217, 230, 231, 258, 308	[85]
Стимулирующие вещества/галлюциногены	58, 72, 86, 82, 94, 124, 140, 192, 250	[86–92]
Антиаритмические	72, 86, 98, 140, 151, 159, 200, 335	[88]
Лаксативы	349, 360, 361, 379, 390, 391, 402, 432	[93]

(особенно, срочных) обычно предпочитается кислотный гидролиз [5]. При этом обязательно необходимо учитывать возможность гидролиза соединений, имеющих сложноэфирные и амидные связи, а также иногда и простые эфирные связи. Для целей скрининга наркотических и лекарственных веществ может быть применен кислотный гидролиз в растворе 7 %-й соляной кислоты.

В качестве методов пробоподготовки используют ЖЖЭ, ТФЭ или ТФМЭ. При систематическом токсикологическом анализе для процедур поиска неизвестного яда обычно предпочитают ЖЖЭ как наиболее универсальный метод выделения. В то же время для подтверждения наличия определенного вида наркотического или лекарственного вещества предпочтение отдается ТФЭ или ТФМЭ. В случае, когда требуется одновременная экстракция нескольких веществ, как было показано [3] на примере фенобарбитала, атропина и морфина, можно подобрать условия (смесь хлороформ—изобутанол (6:1) при рН водной фазы от 7.2 до 9), при которых степень экстракции фенобарбитала и атропина максимальна, а морфина минимальна.

Зачастую соединения таких классов необходимо дериватизировать, чтобы улучшить их хроматографические параметры [3]; чаще всего используют силилирование.

Для скрининга лекарственных и наркотических веществ обычно используют капиллярные колонки с неполярной или слабополярной неподвижной жидкой фазой — 100 % диметилсилоксан, 5 % фенил-диметилсилоксан и другие им подобные [5]. Если для 100 %-го диметилсилоксана (фаза типа HP-1 или Ultra-1) существуют достаточно обширные хроматографические базы данных [94], то для других фаз сведения об индексах удерживания относительно редки и разрозненны, что затрудняет их использование для поиска и идентификации лекарственных веществ и их метаболитов. Однако индексы удерживания для 100 %-го диметилсилоксана и слабополярных фаз типа HP-5 (Ultra-2, PAS-5, Rtx-5, XTI-5, MXT-5, DB-5, SE-54, SPB-5, RTE-5, SAC-5, AT-5, BP-5, BPH-5, OV-5, PE-2) хорошо коррелируют между собой. Для расчета времен удерживания на слабополярных фазах соединений, для которых известны индексы удерживания на фазе типа HP-1, существуют специальные программы, позволяющие рассчитывать ориентировочные времена удерживания для интересующих веществ при конкретных газохроматографических условиях [3]. Наряду с перечисленными параметрами значимой информацией для идентификации соединений являются значения масс характеристических ионов — это набор ионов, образующихся при фрагментации аналита в масс-спектрометре. Характеристические ионы используют при идентификации классов соединений.

В табл. 2 приведены значения  $m/z$  характеристических фрагментных ионов для идентификации кислых и нейтральных лекарственных и наркотических препаратов в моче при одновременном скрининге. После определения классов соединений проводят более детальную идентификацию — поиск конкретных веществ. Примеры характеристических ионов некоторых лекарственных и наркотических препаратов в плазме крови человека приведены в табл. 3 [95].

На сегодняшний день разработано большое количество ГХ-МС-методик скрининга лекарственных и наркотических препаратов. В табл. 4 представлены некоторые из них.

Предложена методика для скрининговых тестов волос и мочи для одновременного определения более 100 наркотиков, в частности героина и его метаболитов [96]. Методика одновременного определения опиатов, кокаина и основных метаболитов в волосах человека в режиме МС электронного удара обеспечивает пределы обнаружения 0.1–0.8 нг/мл. Показана методика количественного определения амфетаминов, кокаина и опиатов в волосах человека с использованием ТФЭ и дериватизации (смесью пропионовой кислоты и пиридина) с пределами обнаружения 0.05–0.30 нг/мл [97].

Амфетамины также продуктивно анализируются методом ГХ-МС. ТФМЭ использовали для парового анализа мочи и определили для амфетамин, и метамфетамин [98]. При применении пентадэтерированного метамфетамина в качестве внутреннего стандарта пределы обнаружения составили 0.1 мкг/мл для обоих соединений. Пределы обнаружения удалось понизить при дериватизации обоих соединений пропилхлороформатом до 25 нг/мл [99]. При дериватизации гептафторбутилимидазолом и ионизации электронным ударом пределы обнаружения составили 0.01 мкг/г для обоих соединений [100], а при химической ионизации аммиаком — 90 нг/мл [101].

Для определения кокаина и его подтверждающего анализа были разработаны методики ГХ-МС [102–104] для аналитов из образцов волос [105]. Большое внимание уделяется постмортальным исследованиям. Постмортальные концентрации кокаина и кокаэтилена в крови и тканях крыс, которым вводили кокаин, кокаэтилен и этанол, измеряли посредством ГХ-МС [106]. Было установлено, что кокаэтилен более стабилен в постмортальных образцах, чем кокаин.

Поскольку марихуана является одним из самых распространенных наркотиков, множество исследований проводится по определению каннабиноидов и их метаболитов [107]. С использованием ионизации электронным ударом в режиме одиночных ионов даже без дериватизации возможно определять тетрагидроканнабинол, каннабидиол и каннабинол в волосах [108]. Пределы обнаружения

**Табл. 3.** Характеристические фрагментные ионы для идентификации некоторых лекарственных и наркотических препаратов в плазме крови человека

Соединение	Характеристические ионы ( $m/z$ )
Атрацин	215, 200, 173, 68, 58
Барбитал	156, 141, 112, 98, 83
Бромазепам	315, 286, 236, 208, 179
Бупивакаин	288, 245, 140, 98, 84
Бутабарбитал	183, 156, 141
Вепарамил	303, 260, 151, 58
Диазепам	284, 283, 256, 221, 77
Кетамин	237, 209, 180, 152, 102
Клозапин	326, 256, 243, 192, 70
Кодеин	299, 229, 162, 124
Кофеин	194, 109, 82, 67, 55
Лидокаин	234, 120, 86, 72, 58
Метадон	309, 294, 223, 165, 72
Метилфенилбарбитал	218, 132, 104, 78
Метилфенобарбитал	246, 218, 146, 117
Никотин	162, 133, 84
Нитрендипин	360, 331, 238, 210, 150
Нордазепам	270, 269, 242, 241, 77
Нордацепам	270, 269, 242, 241, 77
Преднизолон	300, 122, 91
Пропофол	178, 163, 121, 117, 91
Секобарбитал	209, 195, 168, 167, 141
Талбутал	167, 153, 124, 97
Темазепам	300, 271, 256, 228, 77
Тетразепам	288, 259, 253, 225
Фенитоин	252, 223, 180, 104, 77
Фенобарбитал	232, 204, 161, 146, 117
Фенотиазин	199, 167
Флуконазол	224, 155, 141, 127, 82

составили 0.01–0.1 нг/мг при использовании внутреннего стандарта. При дериватизации ангидридом пентафторпропионовой кислоты 11-*no*-9-карбокситетрагидроканнабинол был проанализирован с химической ионизацией метаном в режиме регистрации отрицательных ионов с пределом обнаружения 5 пг/мг в волосах [109].

Количественное определение тетрагидроканнабинола в тканях человека с предварительным метилированием и использованием дейтерированных стандартов показано с пределами обнаружения 1 нг/г [110].

Определять барбитураты в моче возможно даже без предварительной подготовки образца с использованием калибровочных кривых и дейтерированных внутренних стандартов с пределами обнаружения 1 нг/мл [111].

Определение ЛСД в биологических образцах затруднено из-за малого количества вводимого наркотика для достижения галлюциногенного эффекта [112]. ГХ-МС обычно используют как подтверждающий метод после иммунологических исследований. Необходима дериватизация, чаще всего силилирование, образца. Предел обнаружения 10 пг/мл был достигнут при химической ионизации аммиаком и метаном для ЛСД из образцов мочи.

ГХ-МС в режиме *full-scan* электронного удара является референсным методом для подтверждения положительных тестов на допинг (проба В; проба А определяется иммунологическим анализом) в случае заранее оговоренного списка запрещенных препаратов [113]. В противном случае, когда требуется определить множество токсикантов (несколько тысяч только коммерческих) в биологической пробе чаще всего используют ГХ-МС, а не ВЭЖХ с диодной матрицей, поскольку последний метод менее специфичен [114, 115]. Например, была разработана процедура определения стимулирующих веществ, наркотиков и многих их метаболитов в моче. Образцы мочи подвергали ферментативному гидролизу, затем использовали твердофазную экстракцию с последующей дериватизацией N-метил-N-триметилсилилтрифторацетамидом. Посредством ГХ-МС-системы удалось идентифицировать примерно 100 соединений и метаболитов [114].

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, тандемная система (газовая хроматография—масс-спектрометрия), история которой насчитывает уже более полувека, является проверенным аналитическим методом и находит



Табл. 4. ГХ-МС-методы для скрининга лекарственных и наркотических препаратов

Число лекарств	Образец	Экстракция	Предел определения	Ссылка
80 основных	Внутренности	ЖЖЭ, бутилацетат	—	[116]
175 основных	Кровь или моча	ЖЖЭ, бутилхлорид	—	[117]
56 кислых и основных	Биологические жидкости	ЖЖЭ, дихлорметан	<1 мг/л	[118]
11 гипнотик-седативных	Сыворотка крови	ЖЖЭ, дихлорметан	0.5 мг/л	[119]
52 кислых и нейтральных	Кровь	ЖЖЭ	1–20 мг/л	[120]
60 кислых и нейтральных	Кровь	ЖЖЭ, этилацетат	10 мг/л	[121]
10 кислых	Кровь	ЖЖЭ, толуол/метилацетат 8:2	0.25–1 мг/л	[122]
102 основных	Кровь	ЖЖЭ, толуол	0.2 мг/л	[123]
110 основных	Кровь	ЖЖЭ, бутилхлорид	0.1 мг/л	[124]
200 нейтральных и основных	Кровь или ткани	ЖЖЭ, бутилхлорид	0.01–0.3 мг/л	[125]
26 кислых	Сыворотка крови	ЖЖЭ, диэтиловый эфир, силинирование (N-метил-N-(трет-бутилдиметилсилил)трифторацетамид)	—	[126, 127]
40 основных	Кровь	ЖЖЭ, дихлорметан/толуол 1:9, ацилирование (гептафторобутиловый ангидрид)	0.01–0.1 мг/л	[122]

свое применение во многих областях: анализе нефти, нефтепродуктов, пищевых продуктов, загрязнений окружающей среды, в решении задач обеспечения безопасности, в медицине и токсикологии. Данный метод позволяет селективно и с высокой чувствительностью определять различные типы соединений в пробах, как правило являющихся сложными смесями.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Niessen W.M.A. Current practice of gas chromatography—mass spectrometry. NY: Marcel Dekker, 2001.
2. Лебедев А.Т. Масс-спектрометрия в органической химии. М.: Бином, 2003. 493 с.
3. Мелентьев А.Б. Практическое руководство по скринингу лекарственных, наркотических веществ и их метаболитов методом газовой хроматографии с масс-селективным детектором для целей судебной токсикологии. Челябинск: Челябинское областное бюро СМЭ, 2001. 62 с.
4. Maurer H.H., Tauvel F.X., Kraemer T. Screening procedure for detection of non-steroidal anti-inflammatory drugs and their metabolites in urine as part of a systematic toxicological analysis procedure for acidic drugs and poisons by gas chromatography-mass spectrometry after extractive methylation // J. Anal. Toxicol. 2001. V. 25. P. 237–245.
5. Wilkins D., Haughey H., Cone E., et al. Quantitative analysis of THC, 11-OH-THC, and THCCOOH in human hair by negative ion chemical ionization mass spectrometry // J. Anal. Toxicol. 1995. V. 19. P. 483–491.
6. Peters K.E., Moldowan J.M. The biomarker guide. NJ: Prentice-Hall, 1993. 363 p.
7. Hsu C.S. // Encyclopedia of analytical science. NY: Academic Pr., 1995. P. 2028–2034.
8. Eglinton T.I., Douglas A.G. Quantitative study of biomarker hydrocarbons released from kerogens during hydrous pyrolysis // Energy Fuels. V. 988, N 2. P. 81–88.
9. Teng S., Williams A.D., Urdal K. Detailed hydrocarbon

- analysis of gasoline by GC-MS (SI-PIONA) // *J. High Resol. Chromatogr.* 1994. V. 17. P. 469–475.
10. Verma K.K., Louter A.J.H., Jain A., et al. On-line solid-phase extraction-gas chromatography-ion trap tandem mass spectrometric detection for the nanogram per liter analysis of trace pollutants in aqueous samples // *Chromatographia.* 1997. V. 44. P. 372–380.
  11. Louter A.J.H., van Doornmalen J., Vreuls J.J., Brinkman U.A.Th. On-line solid-phase extraction-thermal desorption-gas chromatography with ion trap detection tandem mass spectrometry for the analysis of micro-contaminants in water // *J. High Resolut. Chromatogr.* 1996. V. 19. P. 679–685.
  12. Hose J.E., Cross J.N., Smith S.G., Diehl D. Reproductive impairment in a fish inhabiting a contaminated coastal environment off southern California // *Environmental Pollution.* 1989. V. 57. P. 139–148.
  13. Charles M.J., Green W.C., Marbury G.D. An appraisal of the mass spectrometry/mass spectrometry of polychlorinated dibenzo-p-dioxins and dibenzofurans using new data // *Environ. Sci. & Tech.* 1995. V. 29. P. 1741–1747.
  14. Malavia J., Abalos M., Santos F.J., et al. Ion-trap tandem mass spectrometry for the analysis of polychlorinated dibenzo-p-dioxins, dibenzofurans, and dioxin-like polychlorinated biphenyls in food // *J. Agric. Food Chem.* 2007. V. 55, N 26. P. 10531–10539.
  15. Fabrellas B., Sanz P., Abad E., et al. Analysis of dioxins and furans in environmental samples by GC-ion-trap MS/MS // *Chemosphere.* 2004. V. 55. P. 1469–1475.
  16. Safe S. Polychlorinated biphenyls (PCBs), dibenzo-p-dioxins (PCDDs), dibenzofurans (PCDFs), and related compounds: environmental and mechanistic considerations which support the development of toxic equivalency factors (TEFs) // *Crit Rev. Toxicol.* 1990. V. 21, N 1. P. 51–88.
  17. Safe S. Toxicology, structure-function relationship, and human and environmental health impacts of polychlorinated biphenyls: progress and problems // *Environ Health Perspect.* 1992. V. 100. P. 259–268.
  18. Galceran M.T., Santos F.J., Caixach J., et al. Environmental analysis of polychlorinated terphenyls: distribution in shellfish from the Ebro Delta (Mediterranean) // *J. Chromatogr.* 1993. V. 643. P. 399–408.
  19. Caixach J., Rivera J., Galceran M.T., Santos F.J. Homologue distributions of polychlorinated terphenyls by high-resolution gas chromatography and high-resolution mass spectrometry // *J. Chromatogr. A.* 1994. V. 675. P. 205–211.
  20. Wester P.G., De Boer J., Brinkman U.A.Th. Determination of polychlorinated terphenyls in aquatic biota and sediment with gas chromatography/mass spectrometry using negative chemical ionization // *Environ. Sci. Technol.* 1996. V. 30. P. 473–480.
  21. Saleh M.A. Capillary gas chromatography-electron impact and chemical ionization mass spectrometry of toxaphene // *J. Agric. Food Chem.* 1983. V. 31. P. 748–751.
  22. Patterson D.G., Turner Jr.W.E., Isaacs S., Alexander L.R. A method performance evaluation and lessons learned after analyzing more than 5,000 human adipose tissue, serum, and breast milk samples for polychlorinated dibenzo-p-dioxins (PCDDs) and dibenzofurans (PCDFs) // *Chemosphere.* 1990. V. 20. P. 829–836.
  23. Santos F.J., Galceran M.T., Caixach J., et al. Characterization of toxaphene by high resolution gas chromatography combined with high resolution mass spectrometry and tandem mass spectrometry // *Rapid Commun. Mass Spectrom.* 1997. V. 11. P. 341–348.
  24. Overton S.V., Manura J.J. Analysis of volatile organics in cooking oils by thermal desorption gas chromatography-mass spectrometry // *J. Agric. Food Chem.* 1995. V. 43. P. 1314–1320.
  25. D'Arcy B.R., Rintoul G.B., Rowland C.Y., Blackman A.J. Composition of Australian honeys extractives. I Noroisoprenoids, monoterpenes, and others natural volatiles from Blue Gum (*Eucalyptus leucoxylon*) and Yellow Box (*Eucalyptus melliodora*) honeys // *J. Agric. Food Chem.* 1997. V. 45, N 5. P. 1834–1843.
  26. Cantalejo M.J. Analysis of volatile components derived from raw and roasted earth almond (*Cyperus esculentus* L.) // *J. Agric. Food Chem.* 1997. V. 45, N 5. P. 1853–1860.
  27. Morales M.T., Berry A.J., McIntyre P.S., Aparicio R. Tentative analysis of virgin olive oil aroma by supercritical fluid extraction-high-resolution gas chromatography-mass spectrometry // *J. Chromatogr. A.* 1998. V. 819. P. 267–275.
  28. Evans T.J., Butzke C.E., Ebeler S.E. Analysis of 2,4,6-trichloroanisole in wines using solid-phase microextraction coupled to gas chromatography-mass spectrometry // *J. Chromatogr. A.* 1997. V. 786. P. 293–298.
  29. Alzaga R., Ortiz L., Sánchez-Baeza F., et al. Accurate determination of 2,4,6-trichloroanisole in wines at low parts per trillion by solid-phase microextraction followed by GC-ECD // *J. Agric. Food Chem.* 2003. V. 51, N 12. P. 3509–3514.
  30. Barbieri G., Bolzoni L., Parolari G., et al. Flavour compounds of dry-cured ham // *J. Agric. Food Chem.* 1992. V. 40. P. 2389–2394.
  31. Blanch G.P., Reglero G., Herraiz M. Analysis of wine aroma by off-line and on-line supercritical fluid extraction gas chromatography // *J. Agric. Food Chem.* 1995. V. 43. P. 1251–1258.
  32. Song J., Gardner B.D., Holland J.F., Beaudry R.M. Rapid analysis of volatile flavor compounds in apple fruit using SPME and GC/time-of-flight mass spectrometry // *J. Agric. Food Chem.* 1997. V. 45. P. 1801–1807.
  33. Allen M.S., Lacey M.J., Boyd S. Determination of methoxypyrazines in red wines by stable-isotope dilution gas chromatography-mass spectrometry // *J. Agric. Food Chem.* 1994. V. 42, N 8. P. 1734–1738.
  34. Adams R.P. Identifications of essential oil components by gas chromatography / mass spectrometry. IL, Carol Stream: Allured Publ., 1995.
  35. Tirado C.B., Stashenko E.E., Combariza M.Y., Martinez J.R. Comparative study of Colombian citrus oils by high-resolution gas chromatography and gas chromatography-mass spectrometry // *J. Chromatogr. A.* 1995. V. 697. P. 501–513.
  36. Loayza D., Aranda A.R., Jakupovic J., et al. Essential oils of *Baccharis salicifolia*, *B. latifolia* and *B. dracunculifolia* // *Phytochemistry.* 1995. V. 38. P. 381–389.
  37. Chanegriha N., Baaliouamer A. Evaluation of series-coupled gas chromatographic capillaries of different

- polarities. Application to the resolution of problem pairs of constituents in Algerian cypress essential oil // *J. Chromatogr.* 1993. V. 633. P. 163–168.
38. *Isidorov V.A., Zenkevich I.G., Dubis E.N., et al.* Group identification of essential oils components using partition coefficients in a hexane-acetonitrile system // *J. Chromatogr. A.* 1998. V. 814. P. 253–260.
  39. *Yinon J., Zitrin S.* Modern methods and applications in analysis of explosives. NY: Wiley, 1993.
  40. *Lee M.R., Chang S.C., Kao T.S., Tang C.P.* Studies of limit of detection on 2,4,6-trinitrotoluene (tnt) by mass spectrometry // *J. Res. Natl. Bur. Stand.* 1988. V. 93. P. 428–431.
  41. *McDermott S.D.* An unusual explosive find // *J. Forensic Sci.* 1994. V. 39. P. 1103–1106.
  42. *Walsh M.E., Jenkins T.F., Thome P.G.* // *J. Energetic Mater. Laboratory and analytical methods for explosives residues in soil.* 1995. V. 13. P. 357–383.
  43. *Levsen K., Musmann P., Berger-Priess E., et al.* Analysis of nitroaromatics and nitramines in ammunition wastewater and in aqueous samples from former ammunition plants and other military sites // *Acta Hydrochim. Hydrobiol.* 1993. V. 21. P. 153–166.
  44. *Feltes J., Levsen K., Volmer D., Spiekermann M.* Gas chromatographic and mass spectrometric determination of nitroaromatics in water // *J. Chromatogr.* 1990. V. 518. P. 21–40.
  45. *Matsuda Y., Nagao M., Takatori T., Nijima H., et al.* Detection of the sarin hydrolysis product in formalin-fixed brain tissues of victims of the Tokyo subway terrorist attack // *Toxicology and Applied Pharmacology.* 1998. V. 150. P. 310–320.
  46. *Nagao M., Takatori T., Matsuda Y., et al.* Definitive evidence for the acute sarin poisoning diagnosis in the Tokyo subway // *Toxicol. appl. pharmacol.* 1997. V. 144. P. 198–203.
  47. *Benschop H.P., Van der Schans G.P., Noort D., et al.* Verification of exposure to sulfur mustard in two casualties of the Iran-Iraq conflict // *J. Anal. Toxicol.* 1997. V. 21. P. 249–251.
  48. *Jakubowski E.M., Woodard C.L., Mershon M.M., Dolzine T.W.* Quantification of thiodiglycol in urine by electron ionization gas chromatography-mass spectrometry // *J. Chromatogr.* 1990. V. 528. P. 184–190.
  49. *Black R.M., Read R.W.* Methods for the analysis of thiodiglycol sulfoxide, a metabolite of sulfur mustard, in urine using gas chromatography-mass spectrometry // *J. Chromatogr.* 1991. V. 558. P. 393–404.
  50. *Fidder A., Noort D., Hulst A.G., de Jong L.P.A., Benschop H.P.* Biomonitoring of exposure to lewisite based on adducts to haemoglobin // *Arch. Toxicol.* 2000. V. 74. P. 207–214.
  51. *Suzuki O., Watanabe K.* Drugs and poisons in humans. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, 2005.
  52. *Casademont G., Pérez B., Regueiro J.A.G.* Simultaneous determination, in calf urine, of twelve anabolic agents as heptafluorobutyl derivatives by capillary gas chromatography-mass spectrometry // *J. Chromatogr. B.* 1996. V. 686. P. 189–198.
  53. *Zeng D.-P., Lin C.-P., Zeng Z.-L., et al.* Multi-residue determination of eight anabolic steroids by GC-MS in muscle tissues from pigs // *Agricultural Sciences in China.* 2010. N 9. P. 306–312.
  54. *Duran M., Dorland L., Wadman S.K., Berger R.* Group tests for selective screening of inborn errors of metabolism // *Eur. J. Pediatr.* 1994. V. 153 (Suppl. 1). P. 27–32.
  55. *Xu K., Wang L., Cai H., et al.* Screening for inborn errors of metabolism using gas chromatography-mass spectrometry // *J. Chromatogr. B. Biomed. Sci. Appl.* 2001. V. 758. P. 75–80.
  56. *Kuhara T.* Diagnosis and monitoring of inborn errors of metabolism using urease-pretreatment of urine, isotope dilution, and gas chromatography-mass spectrometry // *J. Chromatogr. B. Analyt. Technol. Biomed. Life Sci.* 2002. V. 781. P. 497–517.
  57. *Lehotay D.C.* Chromatographic techniques in inborn errors of metabolism // *Biomed. Chromatogr.* 1991. N 5. P. 113–121.
  58. *Rozijn R., Koops B.A., Schreurs M., Frijns L.M.H.* Screening and confirmatory analysis of anabolic steroids, stilbenes and resorcylic acid lactones by two-dimensional gas chromatography coupled with mass spectrometry // *Third international symposium on hormone and veterinary residue analysis.* Brugge, 1998.
  59. *Courtheyn D., De Brabander H., Vercammen J., et al.* // *Proceedings of Euroresidue III, 1996.* / N. Haagsma and A. Ruiter, eds. The Netherlands, University of Utrecht, 1996. 75 p.
  60. *Polettini A.* A simple automated procedure for the detection and identification of peaks in gas chromatography — continuous scan mass spectrometry. Application to systematic toxicological analysis of drugs in whole human blood // *J. Anal. Toxicol.* 1996. V. 20. P. 579–586.
  61. *Drouet-Coassolo C., Aubert C., Coassolo P., Cano J.P.* Capillary gas chromatographic-mass spectrometric method for the identification and quantification of some benzodiazepines and their unconjugated metabolites in plasma // *J. Chromatogr. B.* 1989. V. 487. P. 295–311.
  62. *Smith J.V., Wise K., Johnson R.W.* // *Hewlett Packard Appl. Note № 228-72.* Hewlett Packard, 1989.
  63. *Tracqui A., Kintz P., Mangin P.* Hair analysis: a worthless tool for therapeutic compliance monitoring // *J. Forensic Sci.* 1995. V. 40. P. 254–262.
  64. *Maurer H.H., Kraemer T., Ledvinka O., et al.* Gas chromatography-mass spectrometry (GC-MS) and liquid chromatography-mass spectrometry (LC-MS) in toxicological analysis. Studies on the detection of clobenzorex and its metabolites within a systematic toxicological analysis procedure by GC-MS and by immunoassay and studies on the detection of  $\alpha$ - and  $\beta$ -amanitin in urine by atmospheric pressure ionization electrospray LC-MS // *J. Chromatogr. B.* 1997. V. 689, N 1. P. 81–89.
  65. *Isenschmid D.S., Levine B.S., Caplan Y.H.* A method for the simultaneous determination of cocaine, benzoylecgonine, and ecgonine methyl ester in blood and urine using GC/EIMS with derivatization to produce high mass molecular ions // *J. Anal. Toxicol.* 1988. V. 12. P. 242–245.
  66. *Coodall C.R., Basteyns B.J.* A reliable method for the detection, confirmation, and quantitation of cannabinoids in blood // *J. Anal. Toxicol.* 1995. V. 19. P. 419–426.
  67. *Hattori H., Yamamoto S., Iwata M., et al.* Sensitive determination of phenothiazines in body fluids by gas chromatography with surface ionization detection // *J.*

- Chromatogr. B. 1992. V. 579. P. 247–252.
68. Lee K.J., Heo G.S., Kim N.J., Moon D.C. Analysis of antiepileptic drugs in human plasma using micellar electrokinetic capillary chromatography // *J. Chromatogr. B.* 1992. V. 608. P. 243–250.
  69. Gupta R.N. Drug level monitoring: antidepressants // *J. Chromatogr. B.* 1992. V. 576. P. 183–211.
  70. Bickeboeller-Friedrich J., Maurer H.H. Screening for detection of new antidepressants, neuroleptics, hypnotics, and their metabolites in urine by GC-MS developed using rat liver microsomes // *Ther. Drug Monit.* 2001. V. 23. P. 61–70.
  71. Maurer H., Pflieger K. Screening procedure for detection of antidepressants and their metabolites in urine using a computerized gas chromatographic-mass spectrometric technique // *J. Chromatogr.* 1984. V. 305. P. 309–323.
  72. Maurer H.H., Bickeboeller-Friedrich J. Screening procedure for detection of antidepressants of the selective serotonin reuptake inhibitor type and their metabolites in urine as part of a modified systematic toxicological analysis procedure using gas chromatography-mass spectrometry // *J. Anal. Toxicol.* 2000. V. 24. P. 340–347.
  73. Maurer H., Pflieger K. Screening procedure for detecting butyrophenone and bisfluorophenyl neuroleptics in urine using a computerized gas chromatographic-mass spectrometric technique // *J. Chromatogr. B.* 1983. V. 272. P. 75–85.
  74. Maurer H., Pflieger K. Screening procedure for detection of phenothiazine and analogous neuroleptics and their metabolites in urine using a computerized gas chromatographic-mass spectrometric technique // *J. Chromatogr. B.* 1984. V. 306. P. 125–145.
  75. Maurer H.H. Position of chromatographic techniques in screening for detection of drugs or poisons in clinical and forensic toxicology and/or doping control (review) // *Clin. Chem. Lab. Med.* 2004. V. 42. P. 1310–1324.
  76. Maurer H., Pflieger K. Identification and differentiation of benzodiazepines and their metabolites in urine by computerized gas chromatography-mass spectrometry // *J. Chromatogr.* 1987. V. 422. P. 85–101.
  77. Maurer H.H. Identification and differentiation of barbiturates, other sedative-hypnotics and their metabolites in urine integrated in a general screening procedure using computerized gas chromatography-mass spectrometry // *J. Chromatogr.* 1990. V. 530, N 2. P. 307–326.
  78. Maurer H.H. Detection of anticonvulsants and their metabolites in urine within a general unknown analysis procedure using computerized gas chromatography-mass spectroscopy // *Arch. Toxicol.* 1990. V. 64. P. 554–561.
  79. Maurer H., Pflieger K. Screening procedure for the detection of antiparkinsonian drugs and their metabolites in urine using a computerized gas chromatographic-mass spectrometric technique // *Fresenius' J. Anal. Chem.* 1985. V. 321, N 4. P. 363–370.
  80. Maurer H., Pflieger K. Identification of phenothiazine antihistamines and their metabolites in urine // *Arch. Toxicol.* 1988. V. 62. P. 185–191.
  81. Maurer H., Pflieger K. Screening procedure for the detection of alkanolamine antihistamines and their metabolites in urine using computerized gas chromatography-mass spectrometry // *J. Chromatogr.* 1988. V. 428. P. 43–60.
  82. Maurer H., Pflieger K. Toxicological detection of ethylenediamine and piperazine antihistamines and their metabolites in urine by computerized gas chromatography-mass spectrometry // *Fresenius' J. Anal. Chem.* 1988. V. 331, N 7. P. 744–756.
  83. Maurer H., Pflieger K. Identification and differentiation of alkylamine antihistamines and their metabolites in urine by computerized gas chromatography-mass spectrometry // *J. Chromatogr. B.* 1988. V. 430. P. 31–41.
  84. Maurer H., Pflieger K. Screening procedure for the detection of opioids, other potent analgesics and their metabolites in urine using a computerized gas chromatographic-mass spectrometric technique // *Fresenius' J. Anal. Chem.* 1984. V. 317. P. 42–52.
  85. Maurer H., Pflieger K. Screening procedure for detecting anti-inflammatory analgesics and their metabolites in urine // *Fresenius' J. Anal. Chem.* 1983. V. 314, N 6. P. 586–594.
  86. Maurer H.H. On the metabolism and the toxicological analysis of methylenedioxyphenylalkylamine designer drugs by gas chromatography-mass spectrometry // *Ther. Drug Monit.* 1996. V. 18, N 4. P. 465–470.
  87. Kraemer T., Vernaleken I., Maurer H.H. Studies on the metabolism and toxicological detection of the amphetamine-like anorectic mefenorex in human urine by gas chromatography-mass spectrometry and fluorescence polarization immunoassay // *J. Chromatogr. B.* 1997. V. 702. P. 93–102.
  88. Kraemer T., Theis G.A., Weber A.A., Maurer H.H. Studies on the metabolism and toxicological detection of the amphetamine-like anorectic fenproporex in human urine by gas chromatography-mass spectrometry and fluorescence polarization immunoassay (FPIA) // *J. Chromatogr. B.* 2000. V. 738. P. 107–118.
  89. Kraemer T., Wennig R., Maurer H.H. The antispasmodic mebeverine leads to positive amphetamine results with the fluorescence polarization immuno assay (FPIA) — studies on the toxicological detection in urine by GC-MS and FPIA // *J. Anal. Toxicol.* 2001. V. 25. P. 1.
  90. Kraemer T., Roditis S.K., Peters F.T., Maurer H.H. Amphetamine concentrations in human urine following single-dose administration of the calcium antagonist prenylamine — studies using FPIA and GC-MS // *J. Anal. Toxicol.* 2003. V. 27. P. 68.
  91. Maurer H.H., Kraemer T. Toxicological detection of selegiline and its metabolites in urine using fluorescence polarization immunoassay (FPIA) and gas chromatography-mass spectrometry (GC-MS) and differentiation by enantioselective GC-MS of the intake of selegiline from abuse of methamphetamine or amphetamine // *Arch. Toxicol.* 1992. V. 66, N 9. P. 675–678.
  92. Maurer H.H., Kraemer T., Ledvinka O., Schmitt C.J., Weber A.A. Gas chromatography-mass spectrometry (GC-MS) and liquid chromatography-mass spectrometry (LC-MS) in toxicological analysis. Studies on the detection of clobenzorex and its metabolites within a systematic toxicological analysis procedure by GC-MS and by immunoassay and studies on the detection of alpha- and beta-amanitin in urine by atmospheric pres-

- sure ionization electrospray LC-MS // *J. Chromatogr. B.* 1997. V. 689. P. 81–89.
93. Maurer H.H. Toxicological detection of the laxatives bisacodyl, picosulfate, phenolphthalein and their metabolites in urine integrated in a "general-unknown" analysis procedure using gas chromatography-mass spectrometry // *Fresenius' J. Anal. Chem.* 1990. V. 337, N 1. P. 144.
  94. Maurer H.H., Pflieger K., Weber A.A. Mass spectral library of drugs, poisons, pesticides, pollutants and their metabolites. Wiley-VCH, Weinheim, 2007.
  95. Maurer H.H., Pflieger K., Weber A.A. Mass spectral library of drugs, poisons, pesticides, pollutants and their metabolites. Wiley-VCH, Weinheim, 2007. 1452 p.
  96. Solans A., Carnicero M., De la Torre R., Segura J. Comprehensive screening procedure for detection of stimulants, narcotics, adrenergic drugs, and their metabolites in human urine // *J. Anal. Toxicol.* 1995. V. 19. P. 104–114.
  97. Skender L., Karacic V., Brcic I., Bagaric A. Quantitative determination of amphetamines, cocaine, and opiates in human hair by gas chromatography/mass spectrometry // *J. Forensic Sci.* 2002. V. 125. P. 120–126.
  98. Yashiki M., Kojima T., Miyazaki T., Nagasawa N., et al. Detection of amphetamines in urine using head-space-solid phase microextraction and chemical ionization selected ion monitoring // *Forensic Sci. Int.* 1995. V. 76. P. 169–177.
  99. Meatherall R. Rapid GC-MS confirmation of urinary amphetamine and methamphetamine as their propylchloroformate derivatives // *J. Anal. Toxicol.* 1995. V. 19. P. 316–322.
  100. Nagasawa N., Yashiki M., Iwasaki Y., Hara K., Kojima T. Rapid analysis of amphetamines in blood using head space solid phase microextraction and selected ion monitoring // *Forensic Sci. Int.* 1996. V. 78. P. 95–102.
  101. Dallakian P., Budzikiewicz H., Brzezinka H. Detection and quantitation of amphetamine and methamphetamine - electron impact and chemical ionization with ammonia-comparative investigation on Shimadzu Qp 5000 Gc-Ms System // *J. Anal. Toxicol.* 1996. V. 20. P. 255–261.
  102. Kidwell D.A., Holland J.C., Athanasis S. Testing for drugs of abuse in saliva and sweat, review // *J. Chromatogr.* 1998. V. 713. P. 111–135.
  103. Smirnow D., Logan B. Analysis of ecgonine and other cocaine biotransformation products in postmortem whole blood by precipitation-extractive alkylation and GC / MS // *J. Anal. Toxicol.* 1996. V. 20. P. 463–467.
  104. Garside D., Goldberger B., Preston K., Cone E. Rapid liquid-liquid extraction of cocaine from urine for gas chromatographic-mass spectrometric analysis // *J. Chromatogr. B.* 1997. V. 692. P. 61–65.
  105. Segura J., Stramesi C., Redon A., et al. Immunological screening of drugs of abuse and gaschromatographic-mass spectrometric confirmation of opiates and cocaine in hair // *J. Chromatogr. B.* 1999. V. 724. P. 9–21.
  106. Moriya F., Hashimoto Y. Postmortem stability of cocaine and cocaethylene in blood and tissues of humans and rabbits // *J. Forensic Sci.* 1996. V. 41. P. 129–133.
  107. Huestis M.A., Mitchell J.M., Cone E.J. Urinary excretion profiles of 11-nor-9-carboxy-delta 9-tetrahydrocannabinol in humans after single smoked doses of marijuana // *J. Anal. Toxicol.* 1996. V. 20. P. 441–452.
  108. Cirimele V., Sachs H., Kintz P., Mangin P. Testing human hair for cannabis. III. Rapid screening procedure for simultaneous identification of THC, cannabidiol and cannabidiol // *J. Anal. Toxicol.* 1996. V. 20. P. 13–16.
  109. Kintz P., Cirimele V., Mangin P. Testing human hair for cannabis. II. Identification of THC-COOH by GC/MS/NCI as an unique proof // *J. Forensic Sci.* 1995. V. 40. P. 619–622.
  110. Kudo K., Nagata T., Kimura K., Imamura T., Jitsufuchi N. Sensitive determination of  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol in human tissues by GC-MS // *J. Anal. Toxicol.* 1995. V. 19. P. 87–90.
  111. Hall B., Brodbelt J.S. Determination of barbiturates by solid-phase microextraction (SPME) and ion trap gas chromatography-mass spectrometry // *J. Chromatogr. A.* 1997. V. 777. P. 275–282.
  112. Schneider S., Kuffer P., Wennig R. Determination of lysergide (LSD) and phencyclidine in biosamples // *J. Chromatogr. B.* 1998. V. 713. P. 189–200.
  113. Maurer H.H. Screening procedures for simultaneous detection of several drug classes used in the high throughput toxicological analysis and doping control // *Comb. Chem. High Throughput Screen.* 2000. N 3. P. 461–474.
  114. Polettini A., Groppi A., Vignali C., Montagna M. Fully-automated systematic toxicological analysis of drugs, poisons, and metabolites in whole blood, urine, and plasma by gas chromatography-full scan mass spectrometry // *J. Chromatogr. B.* 1998. V. 713, N 1. P. 265–279.
  115. Maurer H.H. Position of chromatographic techniques in screening for detection of drugs or poisons in clinical and forensic toxicology and/or doping control // *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine.* 2004. V. 42, N 11. P. 1310–1332.
  116. Eklund A., Jonsson J., Schuberth J. A procedure for simultaneous screening and quantification of basic drugs in liver, utilizing capillary gas chromatography and nitrogen sensitive detection // *J. Anal. Toxicol.* 1983. V. 7. P. 24–28.
  117. Anderson W.H., Stafford D.T. Applications of capillary gas chromatography in routine toxicological analysis // *HRC & CC.* 1983. V. 6. P. 247–254.
  118. Ehresman D.J., Price S.M., Lakatua D.J. Screening biological samples for underivatized drugs using a splitless injection technique on fused silica capillary column gas chromatography // *J. Anal. Toxicol.* 1985. V. 9. P. 55–62.
  119. Soo V.A., Bergert R.J., Deutsch D.G. Screening and quantification of hypnotic sedatives in serum by capillary gas chromatography with a nitrogen-phosphorus detector, and confirmation by capillary gas chromatography-mass spectrometry // *Clin. Chem.* 1986. V. 32. P. 325–328.
  120. Anderson W.H., Fuller D.C. A simplified procedure for the isolation, characterization, and identification of weak acid and neutral drugs from whole blood // *J. Anal. Toxicol.* 1987. V. 11. P. 198–204.
  121. Sharp M.E. A rapid screening procedure for acidic and neutral drugs in blood by high-resolution gas chroma-

- tography // *J. Anal. Toxicol.* 1987. V. 11. P. 8–11.
122. *Lillsunde P., Michelson L., Forsström T., et al.* Comprehensive drug screening in blood for detecting abused drugs or drugs potentially hazardous for traffic safety // *Forensic Sci. Int.* 1996. V. 77. P. 191–210.
123. *Koves E.M., Wells J.* An evaluation of fused silica capillary columns for the screening of basic drugs in postmortem blood: qualitative and quantitative analysis // *J. Forensic Sci.* 1985. V. 30. P. 692–707.
124. *Watts V.W., Simonick T.F.* Screening of basic drugs in biological samples using dual column capillary chromatography and nitrogen-phosphorus detectors // *J. Anal. Toxicol.* 1986. V. 10. P. 198–204.
125. *Phillips A.M., Logan B.K., Stafford D.T.* Further applications for capillary gas chromatography in routine quantitative toxicological analyses // *J. Hi. Res. Chromatogr.* 1990. V. 13. P. 754–758.
126. *Kim K.-R., Kim J.-H., Park H.-K., Oh C.-H.* Dual capillary column system for the qualitative gas chromatography: 1. Comparison between split and splitless injection modes // *Bull. Korean Chem. Soc.* 1991. V. 12. P. 87–92.
127. *Kim K.R., Shim W.H., Shin Y.J., et al.* Capillary gas chromatography of acidic non-steroidal antiinflammatory drugs as tert-butyltrimethylsilyl derivatives // *J. Chromatogr.* 1993. V. 641. P. 319–327.

**Институт аналитического приборостроения РАН,  
Санкт-Петербург**

Контакты: *Гладилович Владимир Дмитриевич,*  
vdgladilovich@gmail.com

Материал поступил в редакцию 27.09.2010.

## POSSIBILITIES OF APPLICATION OF THE GC-MS METHOD (REVIEW)

**V. D. Gladilovich, E. P. Podolskaya**

*Institute for Analytical Instrumentation RAS, Saint-Petersburg*

In this review the possibilities of application of gas chromatography—mass spectrometry method are considered. The principles of the method and application areas of it were described.

*Keywords:* gas chromatography—mass spectrometry, toxicological analysis, sample preparation, oil analysis, environmental analysis, food analysis