

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
Харківський національний університет
імені В. Н. Каразіна
Факультет радіофізики, біомедичної
електроніки та комп'ютерних систем
Кафедра фізичної і біомедичної електроніки та комплексних інформаційних
технологій

ЗАТВЕРДЖУЮ

В.о. завідувача кафедри

_____ **С.Л. Бердник**
підпис ініціали, прізвище

“ ____ ” _____ 20__ року

Кваліфікаційна робота магістра

на тему: **МІНІАТЮРИЗАЦІЯ МАС-СПЕКТРОМЕТРИЧНИХ
ПРИСТРОЇВ ДЛЯ БІОМЕДИЧНИХ ЗАСТОСУВАНЬ**

Виконав: студент II курсу магістратури, групи РЕ-61
спеціальності 153 Мікро- та наносистемна техніка
освітньо-професійна програма «Фізична та біомедична
електроніка»

Михайло ЩУКА.

Керівник
докт. фіз.-мат. наук, п. н. с.
Фізико-технічного інституту низьких температур
ім. Б.І. Веркіна НАН України,
професор Харківського національного університету
ім. В.Н. Каразіна МОН України

Марина КОСЕВИЧ

2024 рік

РЕФЕРАТ

Щука М.М. Мініатюризація мас-спектрометричних пристроїв для біомедичних застосувань. Дипломна робота. Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна, 2024. 83 с., 29 рис., 84 джерел.

МІНІАТЮРИЗАЦІЯ МАС-СПЕКТРОМЕТРІВ, ПОРТАТИВНІ МАС-СПЕКТРОМЕТРИ, БІОМЕДИЧНІ ЗАСТОСУВАННЯ, МЕТОДИ ІОНІЗАЦІЇ, ІОННІ ПАСТКИ, ВАКУУМНІ СИСТЕМИ, МАС-АНАЛІЗАТОРИ

Об'єкт дослідження: процеси мініатюризації мас-спектрометричних пристроїв для біомедичних застосувань.

Предмет дослідження: методи та технології зменшення розмірів мас-спектрометрів, включаючи використання сучасних методів іонізації, мініатюрних мас-аналізаторів та вакуумних систем.

Мета роботи: виконати аналіз сучасних розробок мініатюризованих мас-спектрометричних пристроїв, необхідний для вибору найбільш ефективної конструкції приладу біомедичного призначення.

Методи дослідження: системний аналіз літературних джерел та сучасних технологій у галузі мініатюризації мас-спектрометрів.

Результати дослідження: проведено детальний аналіз сучасних методів іонізації, придатних для портативних мас-спектрометрів, таких як розпилення на папері (PS) та низькотемпературна плазмова іонізація (LTP). Вивчено можливості мініатюризації мас-аналізаторів, зокрема іонних пасток та квадрупольних мас-фільтрів. Розглянуто існуючі моделі портативних мас-спектрометрів та проаналізовано їхні основні характеристики.

На основі проведеного аналізу сформульовано технічне завдання для розробки мініатюрного мас-спектрометра, оптимізованого для біомедичних застосувань. Технічне завдання включає вибір методу іонізації, тип мас-аналізатора, вимоги до вакуумної системи, системи детектування та інтеграції з комп'ютерними системами.

Дослідження підтвердило, що поєднання сучасних методів іонізації з мас-аналізаторами, придатними для мініатюризації, дозволяє створювати компактні та енергоефективні мас-спектрометри, здатні працювати в польових умовах. Сформульоване технічне завдання закладає основу для подальшої розробки портативного мас-спектрометра, який відповідатиме потребам біомедичних застосувань.

ABSTRACT

Shchuka M.M. Miniaturization of mass spectrometric devices for biomedical applications. Diploma Thesis. V.N. Karazin Kharkiv National University, 2024. 83 pages, 29 figures, 84 references.

MINIATURIZATION OF MASS SPECTROMETERS, PORTABLE MASS SPECTROMETERS, BIOMEDICAL APPLICATIONS, IONIZATION METHODS, ION TRAPS, VACUUM SYSTEMS, MASS ANALYZERS

An object of study: the processes of miniaturizing mass spectrometric devices for biomedical applications.

Subject of study: methods and technologies for reducing the size of mass spectrometers, including modern ionization methods, miniature mass analyzers, and vacuum systems.

Objective: to investigate approaches for miniaturizing mass spectrometric devices for biomedical applications and to define the technical requirements for developing a portable mass spectrometer.

Methods: systematic analysis of literary sources and modern technologies in the field of mass spectrometer miniaturization.

Results: a detailed analysis of modern ionization methods suitable for portable mass spectrometers, such as paper spray (PS) and low-temperature plasma ionization (LTP), was conducted. The potential for miniaturizing mass analyzers, including ion traps and quadrupole mass filters, was examined. Existing models of portable mass spectrometers were reviewed, and their main characteristics were analyzed. Based on the conducted analysis, technical requirements for developing a miniature mass spectrometer optimized for biomedical applications were formulated. These requirements include the selection of an ionization method, the type of mass analyzer, vacuum system specifications, detection system design, and integration with computer systems.

The study confirmed that combining modern ionization methods with mass analyzers suitable for miniaturization enables the creation of compact and energy-efficient mass spectrometers capable of operating in field conditions. The formulated technical specifications lay the foundation for the further development of a portable mass spectrometer that meets the needs of biomedical applications.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ	5
ВСТУП	6
РОЗДІЛ 1 ОГЛЯД МАС-СПЕКТРОМЕТРІЇ В БІОМЕДИЧНИХ ЗАСТОСУВАННЯХ.....	8
1.1 Основи мас-спектрометрії.....	8
1.2 Основні сучасні методи іонізації та іонізації/десорбції для дослідження біоорганічних сполук.....	11
1.3 Основні типи мас-аналізаторів	15
1.4 Традиційні мас-спектрометричні методи в біомедицині.....	22
1.5 Необхідність мініатюризації мас-спектрометричних приладів	29
РОЗДІЛ 2 ФІЗИЧНІ ТА ТЕХНІЧНІ ОСНОВИ РОЗРОБКИ ТА СТВОРЕННЯ ПОРТАТИВНИХ МАС-СПЕКТРОМЕТРИЧНИХ ПРИЛАДІВ.....	32
2.1 Іонізація у портативних мас-спектрометрів.....	33
2.2 Мініатюризація мас-аналізаторів у портативних мас-спектрометрах....	39
2.3 Мініатюризація вакуумних систем	47
2.4 Можливості комп'ютерного моделювання у мініатюризації мас- спектрометрів	49
2.5 Аналіз існуючих моделей портативних мас-спектрометрів.....	50
2.6 Лабораторні розробки портативних мас-спектрометрів.....	57
2.8 Формулювання віртуального технічного завдання для розробки мініатюрного мас-спектрометра.....	64
ВИСНОВКИ.....	72
СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ	74

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

MS – Mass Spectrometry, Mass Spectrometers (мас-спектрометрія, мас-спектрометри)

MS/MS – Tandem Mass Spectrometry (тандемна мас-спектрометрія)

PTM – Proteins with Post-Translational Modifications (білки із посттрансляційними модифікаціями)

ETD – Electron Transfer Dissociation (електронно-переносне розщеплення)

FAB – Fast Atom Bombardment (метод бомбардування швидкими атомами)

LSIMS – Liquid Secondary Ion Mass Spectrometry (рідинна вторинно-іонна мас-спектрометрія)

FD – Field Desorption (метод десорбції електричним полем)

PD – Plasma Desorption (метод десорбції плазмою)

MALDI – Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization (матрично-активована лазерна десорбція/іонізація)

LD – Laser Desorption (метод лазерної десорбції)

TSP – Thermospray Ionization (метод термоспрею для іонізації)

API – Atmospheric Pressure Ionization (іонізація при атмосферному тиску)

ESI – Electrospray Ionization (електроспрейна іонізація)

APCI – Atmospheric Pressure Chemical Ionization (хімічна іонізація при атмосферному тиску)

APPI – Atmospheric Pressure Photoionization (фотоіонізація при атмосферному тиску)

DESI – Desorption Electrospray Ionization (десорбційна іонізація електроспреєм)

DART – Direct Analysis in Real Time (прямий аналіз у реальному часі)

ICR – Ion Cyclotron Resonance (іонно-циклотронний резонанс)

ВСТУП

Мас-спектрометрія – це аналітичний метод, що використовується для визначення маси, структури та складу молекул шляхом вимірювання співвідношення маси до заряду (m/z) іонів. Цей метод базується на іонізації молекул зразка та подальшому аналізі отриманих іонів за допомогою електричних і магнітних полів. Мас-спектрометрія дозволяє досліджувати широкий спектр речовин, включаючи органічні та неорганічні сполуки, білки, пептиди, нуклеїнові кислоти та метаболіти.

Мас-спектрометрія є важливим методом аналізу в сучасній біомедицині. Вона дозволяє детально вивчати молекулярний склад біологічних зразків. Завдяки високій чутливості та можливості аналізувати багато компонентів одночасно, мас-спектрометрія відіграє значну роль у діагностиці захворювань, контролі лікування та розробці нових ліків. Її застосування охоплює галузі протеоміки, метаболоміки, фармакокінетики та токсикології, що робить її незамінним інструментом для розуміння складних біологічних процесів та взаємодій.

Однак лабораторні мас-спектрометри зазвичай великі, дорогі та складні у використанні. Вони потребують спеціальних лабораторій і кваліфікованого персоналу, що обмежує їх застосування в клініках та на виїзді. У сучасному світі, де потрібна швидка діагностика та персоналізований підхід, виникає потреба в компактних і доступних аналітичних приладах. Мініатюризація мас-спектрометричних приладів дозволить проводити аналізи безпосередньо на місці, забезпечуючи оперативність та ефективність медичних втручань.

Мініатюризація мас-спектрометричних пристроїв є перспективним напрямком, який може змінити підхід до біомедичних досліджень та діагностики. Розробка портативних мас-спектрометрів дозволяє проводити аналізи прямо біля пацієнта, у віддалених місцях або в екстрених ситуаціях. Це прискорює отримання результатів і зменшує витрати на транспортування та зберігання зразків, що покращує медичне обслуговування.

Мета цього дослідження – виконати аналіз сучасних розробок

мініатюризованих мас-спектрометричних пристроїв, необхідний для вибору найбільш ефективної конструкції приладу біомедичного призначення.

Для досягнення мети потрібно виконати такі завдання:

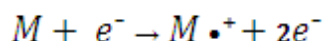
- Вивчити сучасні технології мас-спектрометрії в біомедицині, описати їх принципи роботи, основні типи приладів та області застосування. Особливо звернути увагу на їх роль у діагностиці, контролі лікування та фундаментальних дослідженнях.
- Проаналізувати методи та технології мініатюризації, розглянути сучасні підходи до зменшення розмірів і енергоспоживання приладів. Вивчити нові матеріали, технології мікровиробництва та інтеграцію з мікрофлюїдними системами.
- Дослідити перспективи розвитку та впровадження цих пристроїв у біомедичній сфері, проаналізувати можливості їх застосування в різних клінічних ситуаціях, можливі перешкоди та шляхи їх подолання.
- На основі проведеного аналізу сформулювати віртуальне технічне завдання для сучасної розробки найбільш ефективного мініатюрного мас-спектрометра для потенційного комерційного впровадження.
- Оцінити переваги та обмеження мініатюрних мас-спектрометрів у біомедицині, розглянути показники чутливості, точності, роздільної здатності та повторюваності. Також обговорити питання калібрування, стандартизації та зручності використання.

Виконання цього дослідження допоможе зрозуміти поточний стан та перспективи розвитку мініатюрних мас-спектрометрів, а також їх потенційний вплив на майбутнє біомедичних технологій та охорони здоров'я. Отримані дані можуть бути використані для створення прототипів портативних мас-спектрометрів, що відповідають сучасним вимогам ринку. Такі прилади знайдуть широке застосування у біомедицині, зокрема для персоналізованої діагностики, у промисловості для швидкого контролю якості, а також у наукових дослідженнях та екологічному моніторингу.

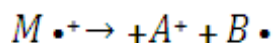
РОЗДІЛ 1 ОГЛЯД МАС-СПЕКТРОМЕТРІЇ В БІОМЕДИЧНИХ ЗАСТОСУВАННЯХ

1.1 Основи мас-спектрометрії

Мас-спектрометрія – це аналітичний метод, який дозволяє кількісно визначати молекули за їх масою та структурою. Суть методу полягає в утворенні газофазних іонів досліджуваної сполуки та їх подальшому аналізі. Першим етапом процесу є іонізація. Наприклад, при електронному ударі молекула M втрачає електрон e^- і утворює катіон-радикал ($M^{\bullet+}$):



Утворений молекулярний іон може розпадатися на менші частинки, утворюючи різні радикали та іони з парним або непарним числом електронів. Наприклад:



Ці різні типи іонів мають різні хімічні властивості. Кожен первинний іон може зазнавати подальшої фрагментації. Усі іони в мас-спектрометрії розділяються за відношенням маси до заряду (m/z) і реєструються відповідно до їх інтенсивності [1]. Отриманий мас-спектр представляє собою набір вимірюваних мас (m/z) та їх відносна інтенсивність. Такий спектр приводиться у вигляді таблиці або графічно у вигляді гістограми, на якій вказані маси (точніше, m/z) зареєстрованих частинок та їх відносну кількість (рис. 1.1)

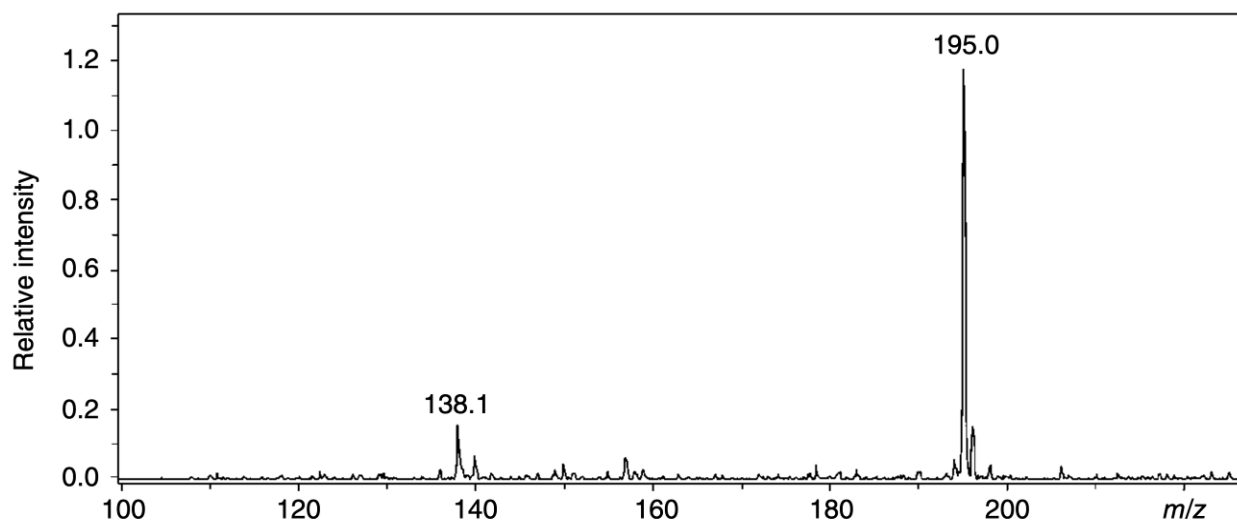


Рисунок. 1.1 Приклад мас-спектру кофеїну, отриманий за допомогою

техніки мас-спектрометрії з електророзпиленням (ESI-MS). Сигнал при m/z 195.0 відповідає протонованій молекулі кофеїну [1]

Мас-спектр зазвичай представлений як гістограма або таблиця. Найвищий пік називається базовим піком і приймається за 100% інтенсивності. Інші піки виражаються у відсотках відносно базового піку. У великих молекулах можуть бути і багатозарядні іони. Загальний заряд іона позначається як q , а заряд електрона як e . На осі x мас-спектра вказується m/z , де маса вимірюється в атомних одиницях маси (а.о.м.), а заряд – в елементарних зарядах [2].

Відношення маси до заряду є ключовим параметром у мас-спектрометрії. Для зручності використовують одиницю томсон (Th), яка дорівнює 1 а.о.м./ e . Молекулярний іон, якщо він є, з'являється на найбільшому значенні m/z і відповідає молекулярній масі сполуки. Різниця в інтенсивностях піків та їх співвідношення допомагають аналізувати структуру молекули.

Сучасні мас-спектрометри складаються з модулів, які можна комбінувати різними способами. Раніше певні методи іонізації були прив'язані до конкретних аналізаторів. Наразі з'явилася можливість комбінувати різні методи [3].

Основні компоненти мас-спектрометра (рис. 1.2):

1. Джерело іонів – для перетворення молекул на іони. Вибір методу іонізації залежить від типу аналізованої речовини.
2. Аналізатор мас – це пристрій, що розділяє іони за їхнім m/z . Іони рухаються в вакуумі під дією електричного або магнітного полів.
3. Детектор: фіксує іони та перетворює їхні сигнали в електричні імпульси.
4. Система збору даних: аналізує сигнали від детектора та будує мас-спектр.

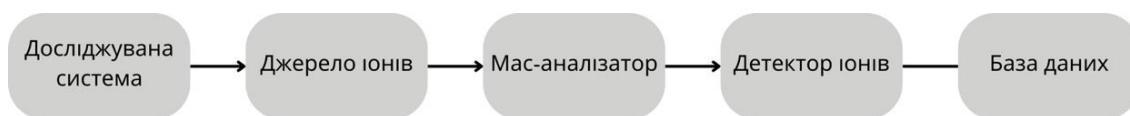


Рисунок 1.2 Компоненти мас-спектрометра

Існує три основні визначення маси атомів та молекул:

- Середня маса: базується на середніх атомних масах елементів з урахуванням природного ізотопного складу.
- Номінальна маса: ціле число, отримане шляхом округлення мас найбільш поширених ізотопів до найближчого цілого числа.
- Моноізотопна маса: базується на точних масах найпоширеніших ізотопів кожного елемента.

Важливі розрахунки включають використання точних мас ізотопів для визначення моноізотопної маси. Це допомагає розрізнити ізотопи в мас-спектрометрії.

Мас-спектрометр може аналізувати суміші різних речовин, що особливо важливо при вивченні складних біологічних матеріалів. Ми можемо вибірково досліджувати конкретні речовини в суміші.

Переваги мас-спектрометрії порівняно з іншими методами:

- Швидкий аналіз
- Висока чутливість
- Аналіз складних сумішей
- Отримання структурної інформації (наприклад, послідовність амінокислот у білках)
- Поєднання з методами розділення (хроматографією)

Отже, мас-спектрометрія – це потужний аналітичний метод, який широко використовується практично в усіх галузях природничих наук, фармакології та біомедицині. Вона дозволяє дослідникам отримувати важливу інформацію про структуру та склад різних речовин.

1.2 Основні сучасні методи іонізації та іонізації/десорбції для дослідження біоорганічних сполук

Іонізація електронами

Метод іонізації електронами активно використовується в органічній мас-спектрометрії завдяки аналізу молекул в газовій фазі. Під час процесу електрони, що генеруються нагрітим елементом, спрямовуються до анода, де вони взаємодіють із молекулами зразка, викликаючи іонізацію (рис. 1.3) [1]. Для летких речовин зразок вводять безпосередньо в камеру іонізації, тоді як тверді та рідкі зразки потребують попереднього випаровування.

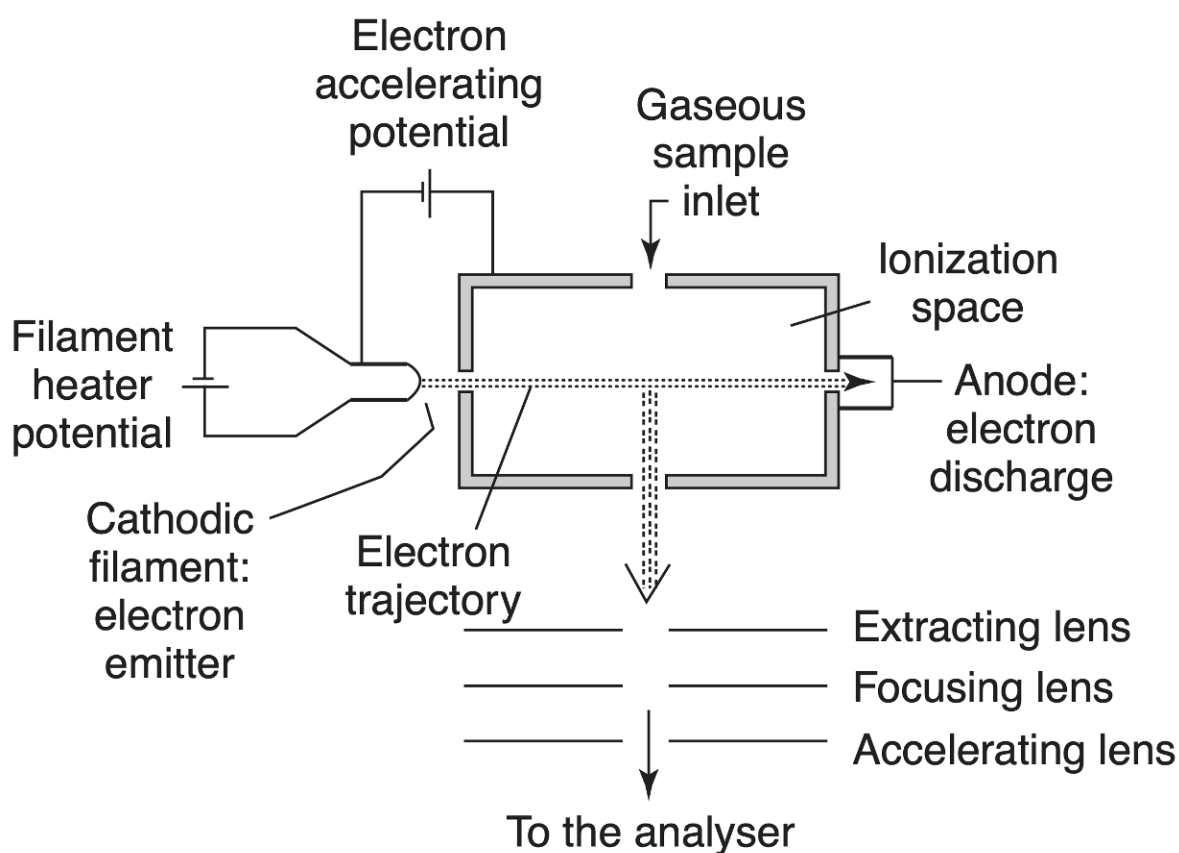


Рис. 1.3 Схема іонізації електронами [1]

Головна особливість цього методу полягає у значній фрагментації молекул, що ускладнює виявлення початкових структур і потребує додаткового аналізу спектрів. Попри це, електронна іонізація залишається потужним інструментом для визначення структурної інформації про молекули [1].

Хімічна іонізація

Метод хімічної іонізації був розроблений як вдосконалення електронної іонізації для зменшення фрагментації молекул. У цьому процесі іони утворюються через взаємодію молекул досліджуваної речовини з первинними іонами в джерелі іонізації. Локальний тиск, що необхідний для частих іон-молекулярних реакцій, підтримується у спеціальній герметичній камері (близько 60 Па) [1].

Особливість цього методу – можливість отримання іонів молекулярного виду із мінімальною фрагментацією, що дозволяє точно визначати молекулярну масу. Метод широко використовується в аналізі органічних і неорганічних сполук, особливо у поєднанні з хроматографічними системами для підвищення чутливості та точності аналізу [2].

Іонізація електричним полем

Іонізація електричним полем – це м'який метод, що дозволяє отримувати іони з молекул у газовій фазі під впливом сильного електричного поля. У цьому процесі молекули наближаються до позитивно зарядженого емітера, покритого вуглецевими мікроголками, де відбувається іонізація через квантове тунелювання електронів [3].

Метод генерує іони з надзвичайно низькою внутрішньою енергією, що забезпечує мінімальну фрагментацію. Це дозволяє отримувати чисті молекулярні спектри навіть для складних сумішей, таких як нафтопродукти. Проте цей метод має обмеження, зокрема низьку чутливість і ефективність, що ускладнює його використання для аналізу термічно нестабільних речовин [3].

Бомбардування швидкими атомами та рідинна вторинна іонна мас-спектрометрія

Методи бомбардування швидкими атомами (FAB) та рідинної вторинної іонної мас-спектрометрії (LSIMS) базуються на аналізі вторинних іонів, що утворюються під час взаємодії енергетичних частинок із зразком. FAB використовує нейтральні атоми, такі як аргон чи ксенон, тоді як LSIMS

працює з іонними пучками. Обидва методи вимагають розчинення зразка у спеціальній рідинній матриці, найчастіше у гліцерині, або його аналогах для специфічних речовин [2].

FAB та LSIMS ефективно аналізують полярні молекули з молекулярною масою понад 10 000 Да, наприклад, пептиди та нуклеотиди. Вони забезпечують довготривалі стабільні сигнали, що дозволяє проводити багатоступеневий аналіз. Однак використання матриці, наприклад, гліцерину, може ускладнювати спектри, створюючи додаткові сигнали [1].

Іонізація методом десорбції електричним полем

Метод десорбції електричним полем (FD) розроблений для іонізації нелетких і термічно нестабільних молекул без попереднього випаровування. Зразок осаджують на вольфрамову або ренієву нитку, покриту вуглецевими мікроголками, після чого створюється електричне поле інтенсивністю до 10^7 - 10^8 В/см. Іони десорбуються разом із молекулами, що накопичуються на кінцях мікроголок [3].

FD генерує молекулярні іони з низькою внутрішньою енергією, що дозволяє уникати фрагментації. Метод використовується для аналізу полімерів і складних органічних молекул, які важко іонізуються іншими методами. Проте складність налаштування робить FD менш поширеним у сучасній практиці [3].

Десорбція плазмою

Метод десорбції плазмою (PD) використовує енергетичні фрагменти ізотопу ^{252}Cf для десорбції іонів із поверхні зразка. Завдяки високій енергії фрагментів метод дозволяє аналізувати молекули з масою понад 10 000 Да. Проте через складність та обмеженість застосувань PD значною мірою витіснений більш сучасними методами, такими як MALDI(метод лазерної десорбції/іонізації з матричним підсиленням) [1].

Лазерна десорбція

Лазерна десорбція (LD) використовує потужні лазерні імпульси для випаровування та іонізації зразка. Молекули випаровуються з поверхні та

утворюють мікроплазму, де відбувається взаємодія іонів і нейтральних молекул. LD дозволяє аналізувати локальний склад твердих зразків, наприклад, включення в мінералах чи клітинних органелах [3].

Обмеження LD полягають у короткочасності сигналу та високій залежності ефективності від фізико-хімічних властивостей аналізованої речовини. MALDI значно покращив цей метод, зменшивши фрагментацію великих молекул [3].

MALDI є сучасним методом, який дозволяє іонізувати великі нелеткі молекули, такі як білки, олігонуклеотиди та синтетичні полімери, із мінімальною фрагментацією. Використання матриці забезпечує ефективну десорбцію та іонізацію молекул навіть за наявності домішок, таких як солі чи детергенти [2].

Цей метод є незамінним у біохімічному аналізі завдяки простоті підготовки зразків, високій чутливості та широкому діапазону застосувань. Однак його використання для компактних приладів обмежене через потребу у лазерному обладнанні [1].

Іонізація електророзпиленням

ESI іонізація ґрунтується на утворенні заряджених крапель за допомогою сильного електричного поля, що діє на рідкий зразок. Після розпилення краплі поступово випаровуються, зменшуючись у розмірі, доки іони не десорбуються з їхньої поверхні. Цей метод ефективний для аналізу великих біомолекул, таких як білки чи олігонуклеотиди, оскільки дозволяє отримувати багатозарядні іони, що полегшує їх аналіз у мас-спектрометрі [1].

Іонізація при атмосферному тиску

Метод іонізації при атмосферному тиску (API) включає низку підходів, таких як ESI, APCI(хімічна іонізація при атмосферному тиску), APPI (фотоіонізація при атмосферному тиску), DESI (десорбційна іонізація електроспреем) та DART (прямий аналіз у реальному часі), які забезпечують іонізацію зразків безпосередньо при атмосферному тиску. Іони переносяться у мас-спектрометр через інтерфейс, що поєднує зону атмосферного тиску із

вакуумною камерою аналізатора [1].

Ключовою особливістю API є використання диференціальної системи відкачування, яка через кілька ступенів вакууму забезпечує ефективне транспортування іонів до аналізатора. Використання сучасних систем десольватації, таких як нагріті трубки та сухі гази, підвищує чутливість методу, знижуючи ризик кластеризації іонів.

Завдяки своїй універсальності цей метод є важливим для сучасної аналітики, особливо у біохімії та фармацевтиці. API-методи сприяють створенню компактних приладів завдяки їх здатності працювати без вакуумної камери у джерелі іонізації. Це зменшує потребу у складному обладнанні для вакууму, що відкриває шлях до мініатюризації мас-спектрометрів. APPI використовує фотони, що випромінюються спеціальною лампою, для іонізації молекул зразка [2].

DESI використовує заряджений струмінь розчинника, створений ESI-джерелом, який розпилюється на поверхню зразка. У процесі заряджені краплі екстрагують речовини з поверхні та транспортують їх у мас-спектрометр. Цей метод дозволяє аналізувати зразки без підготовки, прямо на природних поверхнях, і використовується для картування тканин, поверхонь або біоматеріалів [1].

DART дозволяє проводити аналіз без підготовки зразків. Газ, наприклад, гелій або азот, іонізується у джерелі, утворюючи нейтральні збуджені частинки, які далі викликають іонізацію молекул зразка [1]. Метод працює за різними механізмами іонізації, такими як Пенінгова іонізація або перенесення протона. Він здатен аналізувати широкий спектр речовин, від медикаментів до харчових добавок. Проте DART не утворює багатозарядні іони, що обмежує його застосування у випадках з великими молекулами [2].

1.3 Основні типи мас-аналізаторів

Мас-аналізатори відіграють ключову роль у мас-спектрометрії, розділяючи іони за співвідношенням маси до заряду (m/z). Вони

використовують електричні та магнітні поля для цього завдання й поділяються на скануючі (наприклад, квадруполі) та дисперсійні (наприклад, TOF(Time-of-Flight аналізатори), іонні пастки, орбітрап). Нові моделі, такі як орбітрап і лінійні іонні пастки, мають компактніший розмір і покращені характеристики. Технології, як-от ортогональне прискорення в TOF або гібридні аналізатори (наприклад, квадруполь-TOF), підвищують універсальність і точність. Продуктивність аналізаторів вимірюється п'ятьма основними характеристиками: масовий діапазон, швидкість аналізу, передача іонів, точність маси й роздільна здатність. Важливим є також коефіцієнт використання (duty cycle), що залежить від режиму роботи приладу й впливає на чутливість мас-спектрометра [1].

Квадрупольні аналізатори

Квадрупольні аналізатори (рис. 1.4) функціонують на основі принципу стабільності траєкторій іонів у радіочастотному електричному полі. Вони дозволяють ефективно розділяти іони за співвідношенням маса/заряд (m/z). Конструктивно квадруполь складається з чотирьох паралельних електродів (зазвичай стрижнів круглої або гіперболічної форми), між якими створюється комбіноване електричне поле – постійна напруга та змінна напруга з радіочастотною компонентою [2].

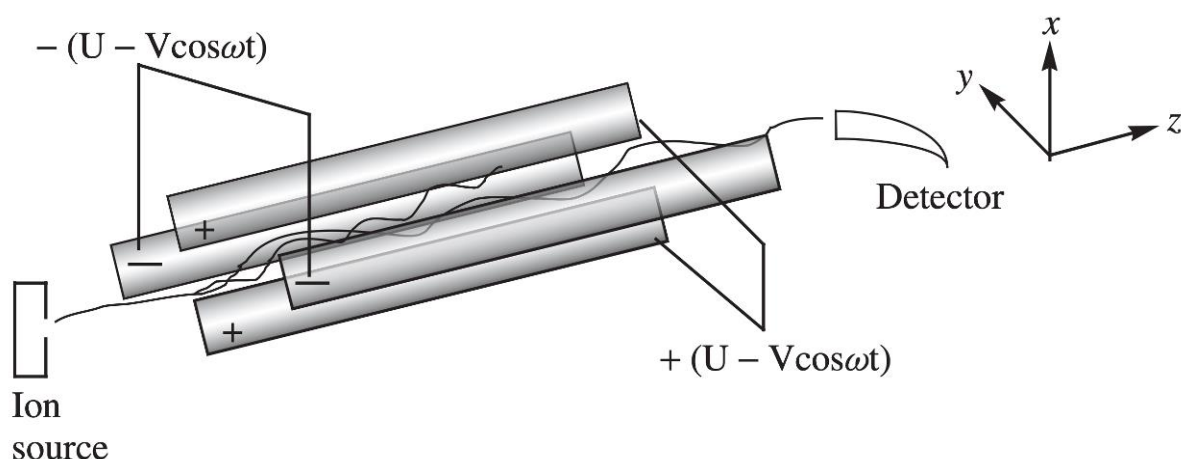


Рис. 1.4 Квадрупольний мас-аналізатор [2]. У разі встановлення відповідних значень постійного (U) та змінного (V) електричних потенціалів, лише іони з заданим діапазоном m/q можуть стабільно

рухатися в полі аналізатора вздовж осі z та досягати детектора. Усі інші іони вибиваються з траєкторії через нестабільність їхнього руху в осях x та y .

Іони, що вводяться в квадруполь, рухаються уздовж осі z . Під впливом радіочастотного поля їхні траєкторії стабілізуються або дестабілізуються залежно від співвідношення маса/заряд (m/z). Для кожного значення m/z існують специфічні параметри напруги U та V , за яких траєкторія іона залишається стабільною, дозволяючи йому пройти через квадруполь до детектора. Іони з нестабільними траєкторіями відхиляються та не досягають детектора.

Завдяки своїй простій конструкції, високій чутливості та швидкості аналізу, квадрупольні аналізатори є популярними у мас-спектрометрії для застосувань у галузях біології, медицини, хімії та промисловості.

Іонні пастки

Аналізатори з іонними пастками зберігають іони в електричному полі, що осцилює, та класифікуються на двовимірні (2D) і тривимірні (3D) моделі.

3D Іонна пастка включає кільцевий електрод та два еліптичні ковпаки, які створюють тривимірне квадрупольне електричне поле за допомогою комбінації постійної та змінної напруги. Іони утримуються всередині пастки, де вони стабілізуються завдяки гелію, який поглинає надлишкову енергію. Іони різних мас утримуються одночасно, а вибіркове їх вигнання дозволяє формувати мас-спектр [1].

Рисунок 1.5 демонструє будову 3D пастки Пауля. Центральний кільцевий електрод та два ковпаки створюють симетричне тривимірне електричне поле. Певна частота напруги сприяє видаленню іонів з визначеним співвідношенням маса/заряд (m/z) для їх подальшого аналізу. Це забезпечує розділення іонів відповідно до їхніх мас.

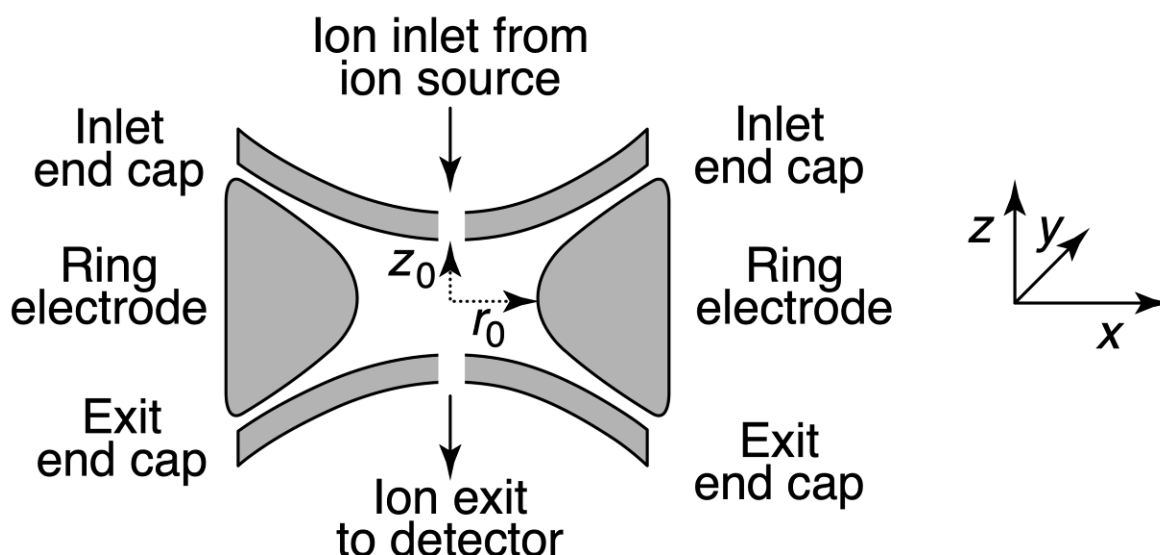


Рис. 1.5 Схематичне зображення 3D іонної пастки та напрямок координат x , y і z [1]

2D Іонна пастка використовує чотири стрижні та кінцеві електроди для створення електричного поля, яке утримує іони в центральній області. Завдяки більшому об'єму та зосередженню іонів уздовж осі, 2D пастки мають значно більшу ємність іонів, до 10 разів перевищуючи 3D пастки. Ефективність захоплення у 2D пасток досягає понад 50 % проти 5 % у 3D. Іони можуть бути вибірково вигнані як уздовж осі (аксіальний викид), так і перпендикулярно до неї (радіальний викид) [1].

Завдяки своїм перевагам, іонні пастки, особливо лінійні, є надзвичайно корисними для аналізу складних зразків із високою чутливістю та точністю.

«Орбітреп»

Орбітреп – це унікальна іонна пастка, яка використовує перетворення Фур'є для створення мас-спектрів. У 2005 році компанія Thermo Electron Corporation представила перший комерційний зразок цього інструмента [1].

Рисунок 1.6 показує конструкцію орбітрепу. Зовнішній електрод виконаний у формі розрізаної вздовж осі бочки, між половинами якої залишається невеликий зазор. Внутрішній електрод має форму веретена. Іони вводяться тангенціально через зазор між частинами зовнішнього електрода [1].

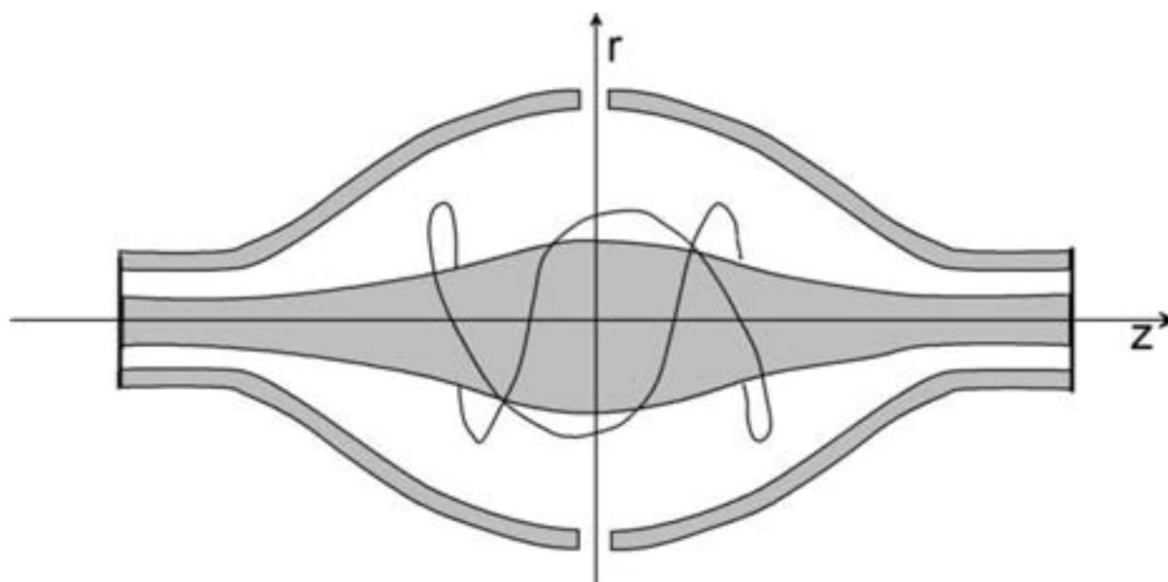


Рис. 1.6 Орбітальна іонна пастка або "орбітрап" [1]

На центральний електрод подається висока негативна напруга, тоді як зовнішній електрод заземлений. Іони вводяться в пастку з кінетичною енергією близько 1600 еВ. Потрапляючи в поле пастки, вони рухаються складними спіралеподібними траєкторіями навколо центрального електрода і одночасно осцилюють уздовж осі z . Електростатичне поле з особливою квадрологарифмічною формою потенціалу створюється за допомогою постійної напруги та специфічної геометрії електродів [1].

Рисунок 1.6 демонструє динаміку іонів у пастці, що характеризується їх обертанням навколо центрального електрода та коливаннями вздовж осі z , формуючи унікальні траєкторії руху [1].

Часопролітні мас-аналізатори (TOF)

На рисунку 1.7 показано схему лінійного TOF-аналізатора. У цьому аналізаторі іони після початкового прискорення електричним полем розділяються за швидкостями під час їхнього проходження через область без поля – так звану «трубку прольоту» [1].

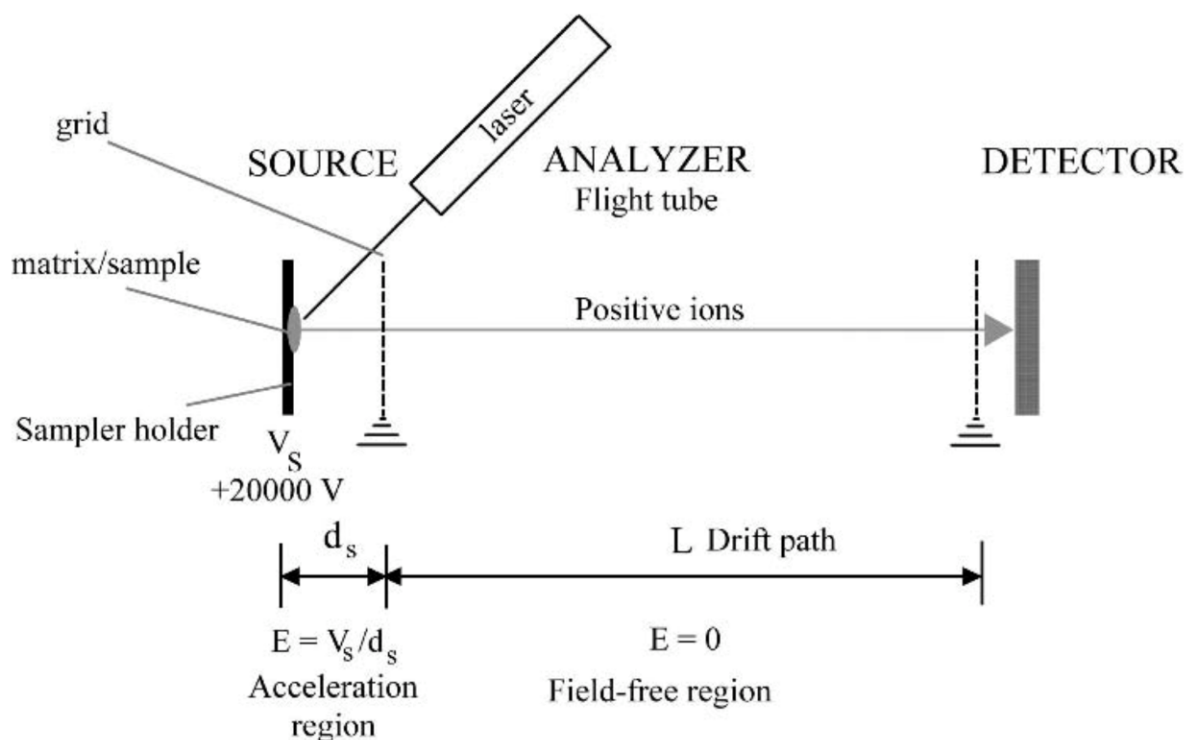


Рис. 1.7 Схема принципу роботи лінійного TOF-аналізатора для аналізу позитивних іонів, утворених методом MALDI [1]

Іони генеруються в пучках, що утворюються або пульсуючими процесами, такими як плазмова чи лазерна десорбція, або через короточасну подачу потенціалу на фокусуючі лінзи джерела. Потім іони прискорюються потенціальною різницею між електродом і сіткою екстракції. Оскільки всі іони отримують однакову кінетичну енергію, їхні швидкості залежать від співвідношення маси до заряду (m/z). У безпольовій області іони розділяються за швидкістю та досягають детектора, розташованого на кінці трубки. Розрахунок співвідношення m/z здійснюється шляхом вимірювання часу, необхідного іонам для переміщення через область без поля [1].

Магнітні та електромагнітні мас-аналізатори

Магнітні аналізатори використовують властивість іонів рухатися по дуговій траєкторії під дією магнітного поля, перпендикулярного їхній швидкості. Величина магнітної сили залежить від заряду іона, його швидкості та магнітної індукції. Іони з однаковим зарядом і імпульсом рухаються по траєкторіях із певним радіусом, що дозволяє розділяти їх за імпульсом. Якщо всі іони мають однакову кінетичну енергію, магнітний

аналізатор може виконувати роль мас-аналізатора, розділяючи іони за співвідношенням маса/заряд (m/z) [2].

Електростатичний аналізатор базується на використанні радіального електричного поля, що розділяє іони за кінетичною енергією. Це поле створюється за допомогою циліндричного конденсатора. Іони, що проходять через це поле, мають траєкторію, незалежну від маси, і сортуються відповідно до своєї кінетичної енергії [2].

Магнітні аналізатори потребують надвисокого вакууму (порядку 10^{-6} - 10^{-8} торр), щоб мінімізувати зіткнення іонів з молекулами газу. Це важливо для забезпечення стабільності траєкторій іонів та запобігання втратам їхньої енергії, які можуть вплинути на точність аналізу. Високий вакуум також необхідний для уникнення електричних розрядів у зоні прискорення, де використовуються високі напруги (~ 10 кВ). Розширення масового діапазону інструмента досягається шляхом збільшення магнітного поля, радіуса траєкторії або зменшення прискорювальної напруги, хоча це може знижувати роздільну здатність і чутливість [2].

Іонний циклотронний резонанс і мас-спектрометрія Фур'є

Іонний циклотронний резонанс (ICR) базується на русі іонів по круговій траєкторії в магнітному полі. При низьких швидкостях і інтенсивному полі іони утримуються на циклічній траєкторії, створюючи пастку Пенінга. Частота циклічного руху залежить тільки від співвідношення заряду до маси (q/m) і величини магнітного поля, незалежно від швидкості іона. Іони з різними швидкостями мають різний радіус траєкторії, що дозволяє їх розділяти [1].

ICR дозволяє резонансне збудження іонів за допомогою електромагнітних хвиль, частота яких відповідає циклічній частоті іонів. Це підвищує кінетичну енергію і збільшує радіус їхніх траєкторій. Збуджені іони викликають змінний струм у стінках камери, що дозволяє детектувати їх [1].

Мас-спектрометрія Фур'є заснована на одночасному збудженні всіх іонів у пастці за допомогою імпульсного сигналу, що охоплює широкий

частотний діапазон (~ 1 мкс). Це синхронізує іони, дозволяючи перетворювати складний сигнал у спектр частот за допомогою перетворення Фур'є. Іони різної маси мають характерні циклічні частоти, які можна виміряти і використати для аналізу мас. Для високої роздільної здатності потрібен глибокий вакуум ($\sim 10^{-5}$ Па), щоб уникнути зіткнень іонів із молекулами залишкових газів [1].

1.4 Традиційні мас-спектрометричні методи в біомедицині

У протеоміці, де досліджуються функції, структура та взаємодії білків, мас-спектрометрія сьогодні є основним методом дослідження. Вона дозволяє не лише виявляти білки у клітинах, а й вимірювати їх концентрацію та зміни за різних умов, що має вирішальне значення для досліджень захворювань, при яких порушуються білкові функції. Наприклад, високоточний мас-спектрометр LTQ-Orbitrap здатен детально аналізувати складні білкові суміші, такі як склад слини, дозволяючи виявляти найдрібніші зміни в пептидних структурах білків [4, 5]. Інший значущий метод – електронно-переносне розщеплення (ETD), що використовується для аналізу білків із посттрансляційними модифікаціями (PTM), як-от фосфорилування. Цей метод дозволяє зберегти структуру білка в процесі дослідження, що важливо для розуміння внутрішньоклітинних сигналів, оскільки кожна модифікація впливає на функціональні властивості білка [6, 7].

Основні підходи MS у протеоміці включають два основні методи: top-down та bottom-up, кожен з яких має свої особливості та сфери застосування. Метод top-down використовується для аналізу цілих білків без попереднього розщеплення, що робить його незамінним для детального вивчення PTM. Високоточні мас-спектрометри, такі як FT-ICR та Orbitrap, дозволяють top-down протеоміці досліджувати цілі молекули білків та їхні фрагменти, що особливо цінно для аналізу складних протеоформ. Перевага цього методу полягає у можливості досліджувати всі PTM на одній молекулі білка, зберігаючи повну інформацію про його молекулярну масу, що складно

реалізувати у bottom-up підході (рис. 1.8) [3, 8]. Проте цей метод вимагає складного обладнання та ретельної підготовки зразків, що обмежує його використання для рутинного аналізу.

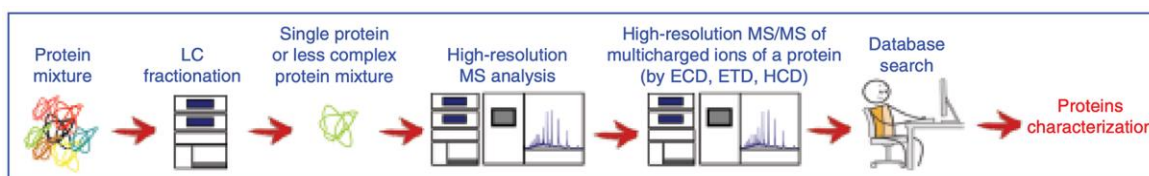


Рисунок 1.8 Робочий процес типового низхідного підходу [3]

Bottom-up метод – найбільш поширений у протеоміці, заснований на попередньому розщепленні білків на пептиди за допомогою ферментів (рис. 1.9).

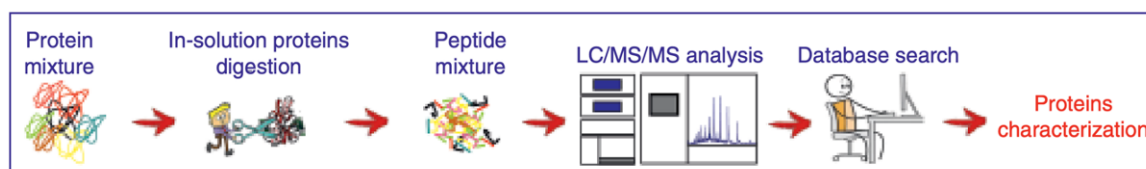


Рисунок 1.9 Робочий процес типового підходу «розбиття на частини і сортування» за принципом «знизу вгору» [3]

У цьому підході використовується хроматографічне розділення, яке спрощує складні білкові суміші, що потім подаються на аналіз у мас-спектрометр, а фрагменти білків (пептиди) використовуються для побудови «пептидних карт». Методи, такі як MudPIT та DDA, широко застосовуються у bottom-up аналізі та дозволяють проводити глибокий аналіз складу протеому, хоча деякі малоконцентровані білки можуть бути не виявлені у складних сумішах через слабкі сигнали [3, 9]. На рисунку 1.10 зображено workflow підходу bottom-up, де білки спочатку розділяються, а потім розщеплюються на пептиди для подальшого аналізу.

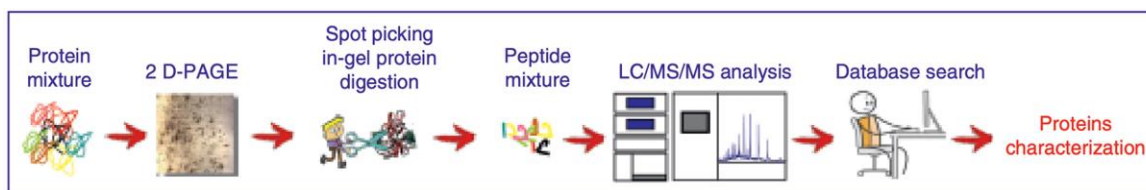


Рисунок 1.10 Робочий процес типового підходу «сортування – потім розбивка» за принципом «знизу вгору» [3]

Ідентифікація білків та пошук у базах даних Отримані MS/MS дані порівнюються з теоретичними масами білків для їх ідентифікації. Методи, такі як пептидне картування та фрагментація пептидів, дозволяють точно визначити амінокислотні послідовності білків. Програми, такі як Mascot та ProFound, ефективно ідентифікують білки, що особливо корисно для bottom-up підходу.

MS також є провідним інструментом у метаболоміці. Висока чутливість та точність MS забезпечують ефективність у виявленні та кількісному аналізі складних сумішей метаболітів у біологічних зразках. Це особливо важливо для виявлення невеликих змін у концентрації метаболітів, які можуть відбуватися під впливом різних умов, таких як зміни в раціоні або вплив токсичних речовин. Наприклад, інструменти з високою роздільною здатністю, як-от Orbitrap, дозволяють проводити аналіз складних зразків, таких як кров, сеча або тканинні екстракти. Це дає можливість вивчати зміну метаболітів у різних умовах та порівнювати їх динаміку. Мас-спектрометрія також активно використовується для пошуку біомаркерів, специфічних метаболітів, що можуть свідчити про наявність певних захворювань, наприклад, діабету або раку. Такі метаболіти можуть бути ранніми показниками патологічних станів, тому MS відіграє важливу роль у діагностиці та контролі лікування. Таким чином, мас-спектрометрія є універсальним та потужним інструментом, що надає можливість детально досліджувати метаболіти і їх зміни під впливом різних факторів, що сприяє кращому розумінню біохімічних процесів та реакцій організму на різні умови [10].

Застосування мас-спектрометрії в біомедицині виходить за межі протеоміки та метаболоміки, адже цей метод також широко використовується у таких сферах, як судова токсикологія, клінічні дослідження та фармацевтика. Він допомагає виявляти наркотичні речовини, контролювати забруднення харчових продуктів, виявляти залишки пестицидів, здійснювати радіовуглецеве датування, ідентифікувати білки та

визначати співвідношення ізотопів [11].

Мас-спектрометрія (MS) стала важливим інструментом у клінічній діагностиці, оскільки аналіз біомаркерів дозволяє отримувати цінні дані про стан здоров'я пацієнтів, прогнозувати розвиток захворювань і контролювати результати терапії. Наприклад, фермент амілаза часто використовується для діагностики панкреатиту, а натрійуретичні пептиди дозволяють оцінювати ризики та прогнозувати перебіг серцево-судинних захворювань [12]. MS також дозволяє оцінити метаболічний профіль лікарських засобів, що дає можливість регулювати терапевтичні дози і підвищувати ефективність лікування.

Мас-спектрометри здатні вимірювати біомаркери різного розміру – від найдрібніших молекул до великих макромолекул, що забезпечує універсальність методу для аналізу різних типів біологічних зразків. Вони ефективно використовуються для дослідження таких рідин, як плазма та сироватка крові, сеча, слюна, а також для аналізу шкірних виділень. Використання рідинної або газової хроматографії дозволяє розділити і проаналізувати компоненти кожного біомаркера окремо, що значно підвищує чутливість і специфічність методики, сприяючи точнішій клінічній діагностиці [13].

У мас-спектрометричних дослідженнях особливу увагу приділяють білкам і ліпідам, оскільки вони мають велике значення в діагностиці та лікуванні різних захворювань. Білки, наприклад ферменти, використовуються як діагностичні маркери, що сигналізують про можливі запальні процеси або порушення функцій органів, як у випадку з панкреатитом. Ліпідний профіль, з іншого боку, є корисним для виявлення метаболічних порушень, таких як метаболічний синдром, завдяки здатності оцінювати баланс і рівень різних ліпідів, що відображають стан обміну речовин та здоров'я серцево-судинної системи [14]

Якщо біомаркером виступає білок, мас-спектрометрія допомагає здійснити детальний аналіз протеомів – набору білків в організмі. Принципи

протеоміки дозволяють розкрити структуру і функцію білків шляхом визначення маси їхніх компонентів та ізотопного маркування, що полегшує детальний аналіз білкових структур. Такий підхід дозволяє досліджувати білковий склад біологічних рідин, як-от сеча чи сироватка крові, і відстежувати зміни, що можуть вказувати на різні патології або фізіологічні процеси [15].

Якщо ж біомаркером є ліпід, ліпідоміка допомагає вивчити ліпідний профіль організму для отримання клінічного зображення стану пацієнта. Ліпіди відіграють важливу роль не лише у зберіганні енергії, а й у регуляції ендокринної системи, що має значення для підтримки загального гомеостазу. Мас-спектрометрія у цьому випадку дозволяє визначити масу і склад основних молекул, що беруть участь у реакціях окиснення ліпідів. Це допомагає не лише кількісно оцінити різні види ліпідів, але й зрозуміти їхню біологічну роль та вплив на організм. Аналіз ліпідного профілю стає цінним інструментом для виявлення захворювань, пов'язаних із порушеннями метаболізму, а також для моніторингу стану пацієнта під час лікування [16].

У фармацевтичних дослідженнях мас-спектрометрія застосовується для детального вивчення складу лікарських препаратів. Процес іонізації, що відбувається в пристрої, дозволяє чітко розрізняти молекули, з яких створені препарати, що значно прискорює та підвищує точність аналізу зразків від пацієнтів у клінічних умовах [17].

Під час пандемії COVID-19, коли масове тестування стикалося з перебоями в постачанні, клінічні лабораторії впровадили мас-спектрометрію для обробки зразків мазків із носа. Аналізуючи спектральні характеристики, які відображали характерні патерни, вдавалося визначати наявність або відсутність інфекції COVID-19 у пацієнтів, що дозволило проводити точні тести навіть за обмежених ресурсів [18].

Олігосахариди, утворені кількома моносахаридами, пов'язаними глікозидними зв'язками, мають складнішу структуру порівняно з білками. Аналіз їхньої будови потребує вивчення розгалужень та ізомерних форм, а

також детального розгляду конфігурацій глікозидних зв'язків. Мас-спектрометрія є ключовою технологією в глікоміці, оскільки вона дозволяє досліджувати структуру і властивості цих цукрових сполук [19].

Мас-спектрометрія застосовується для дослідження якості питної води, виявлення пестицидних залишків, оцінки рівня забруднення ґрунтів, моніторингу вмісту вуглекислого газу та інших забруднювальних речовин, а також для визначення слідових кількостей важких металів [20].

Мас-спектрометрія в судовій експертизі використовується для аналізу слідових речовин, таких як волокна або полімери в барвниках, виявлення слідів підпалів, підтвердження фактів вживання наркотиків та ідентифікації залишків вибухових речовин [21].

Олігонуклеотиди, що складаються з ДНК або РНК, можуть мати як природні, так і синтетичні ковалентні модифікації. Мас-спектрометрія допомагає не тільки встановити молекулярну масу цих сполук, але й провести аналіз їхньої послідовності та точного розташування модифікацій [22].

Мас-спектрометрія стала одним із найважливіших інструментів для вивчення космічного простору, дозволяючи виявляти хімічний та ізотопний склад атмосфер, поверхонь та підповерхневих шарів планет, місяців і малих тіл Сонячної системи. Застосування мініатюризованих мас-спектрометрів дозволило значно розширити межі досліджень, особливо в умовах суворих обмежень космічних місій щодо ваги, енергоспоживання та об'єму [23].

Однією з ключових переваг мініатюризації є можливість інтеграції мас-спектрометрів у малі зонди, ровери та орбітальні апарати. Наприклад, мас-спектрометр SAM (Sample Analysis at Mars), встановлений на ровері Curiosity, був спроектований з урахуванням обмежень ваги та розміру. Його компактна конструкція дозволила забезпечити аналіз органічних молекул та газів без значного збільшення загальної маси ровера. SAM здатний виконувати кількісний та якісний аналіз, що сприяло відкриттю органічних сполук у марсіанських породах [23].

Мас-спектрометр MOMA (Mars Organic Molecule Analyzer),

розроблений для місії ExoMars, є ще одним прикладом успішного використання мініатюризації. Цей прилад має два джерела іонізації — електронну іонізацію для летких сполук і лазерну десорбцію для аналізу нелетких матеріалів. Завдяки мініатюризації MOMA здатний проводити складні хімічні аналізи у польових умовах, забезпечуючи важливі дані для розуміння геології та можливого існування життя на Марсі [23].

Мініатюризація мас-спектрометрів також має критичне значення для дослідження віддалених об'єктів, таких як місяці Юпітера та Сатурна. Наприклад, мас-спектрометр MASPEX (Mass Spectrometer for Planetary Exploration), розроблений для місії Europa Clipper, є одним із найсучасніших інструментів такого типу. MASPEX здатний забезпечити надвисоку роздільну здатність, що дозволяє аналізувати ізотопні співвідношення та органічні молекули в умовах суворої радіації Європи [23].

Попри значні успіхи, мініатюризація не сприяє поліпшенню таких параметрів, як роздільна здатність або швидкість сканування. Основна мета мініатюризації полягає у зменшенні ваги, енерговитрат та об'єму приладів для адаптації до суворих обмежень космічних місій. Наприклад, для місій, спрямованих на вивчення хімічного складу атмосфер, як у випадку MAVEN або Galileo, компактні мас-спектрометри дозволяють проводити дослідження у режимі реального часу з мінімальними енергетичними затратами [23].

Інновації у сфері мініатюризації, такі як розробка нових джерел іонізації, інтеграція багатофункціональних приладів та вдосконалення вакуумних систем, відкривають нові горизонти для застосування мас-спектрометрії в космосі. Завдяки цим технологіям дослідники можуть отримувати детальну інформацію про склад поверхонь і атмосфер планет навіть у найвіддаленіших куточках Сонячної системи [23].

Мініатюрні мас-спектрометри стали важливим інструментом у пошуку життя за межами Землі, аналізі геохімічних процесів та дослідженні можливостей для майбутньої колонізації. Наприклад, їх застосування в астробіології дозволяє виявляти потенційні біомаркери, зокрема органічні

молекули, які можуть свідчити про існування життя, навіть у суворих умовах [23].

Загалом, мініатюризація мас-спектрометрів не лише зробила можливим проведення складних досліджень у космосі, але й розширила коло застосувань цього інструменту в інших галузях науки. Майбутній розвиток технологій продовжить вдосконалювати їхні можливості, забезпечуючи нові відкриття у дослідженні космічного простору [23].

1.5 Необхідність мініатюризації мас-спектрометричних приладів

Мініатюризація мас-спектрометрів відкриває широкі можливості для усунення багатьох недоліків, притаманних традиційним системам. Компактні прилади дозволяють вирішити низку актуальних проблем, особливо у контексті обмежень традиційних мас-спектрометрів.

- 1. Мобільність та використання у польових умовах.** Великі мас-спектрометри потребують стаціонарного розміщення та спеціалізованої інфраструктури, що унеможлиблює їх використання поза лабораторією. Мініатюризація дозволяє створювати портативні прилади, які зручно транспортувати і використовувати в польових умовах. Це надзвичайно важливо для екологічного моніторингу, криміналістики та харчової безпеки [31,32].
- 2. Швидкий аналіз в реальному часі.** Завдяки компактним розмірам, такі прилади можна застосовувати там, де потрібен миттєвий аналіз. Наприклад, у медицині це може бути швидка діагностика на основі біомаркерів. У промисловості це контроль якості продукції, а в авіаційній безпеці – оперативне виявлення небезпечних речовин. Мініатюрні мас-спектрометри дозволяють отримувати результати одразу після забору зразка, що значно економить час [33].
- 3. Автономність та енергоефективність.** Зменшення розмірів обладнання знижує споживання енергії. Це дає можливість використовувати такі пристрої у віддалених районах або в умовах, де немає постійного доступу до електромережі. Мініатюрні мас-спектрометри можуть працювати на

аккумуляторах, що робить їх зручними для автономного використання [34].

4. **Доступність завдяки зниженню вартості.** Великі мас-спектрометри зазвичай дорогі, як у виробництві, так і в експлуатації. Мініатюризація допомагає зменшити витрати на виготовлення таких приладів. Завдяки цьому їх можуть собі дозволити не лише великі лабораторії, а й невеликі компанії, навчальні заклади чи навіть окремі дослідники [31].
5. **Інтеграція з іншими технологіями.** Компактні пристрої простіше інтегрувати з іншими сучасними технологіями, наприклад, мікрофлюїдними системами, біосенсорами чи платформами штучного інтелекту. Це дозволяє створювати багатофункціональні прилади, які одночасно використовують декілька методів аналізу [33,34].
6. **Ефективність у надзвичайних ситуаціях.** Мініатюрні мас-спектрометри можуть бути швидко доставлені у райони техногенних катастроф або природних лих. Там вони використовуються для аналізу забруднень, визначення токсичних речовин чи оцінки екологічної безпеки. Завдяки своїм невеликим розмірам такі пристрої легко транспортувати навіть до важкодоступних місць [32].
7. **Підтримка персоналізованої медицини.** Мініатюризовані мас-спектрометри можуть бути інтегровані у переносні пристрої. Це відкриває можливість для постійного моніторингу стану здоров'я людини, наприклад, шляхом аналізу слини чи крові. Такий підхід сприяє ранньому виявленню хвороб і ефективному контролю лікування [34].

Мініатюризація мас-спектрометрів дозволяє не лише подолати недоліки традиційних систем, а й відкрити нові перспективи для їх використання. Компактні прилади можуть стати доступними для більшого кола користувачів і забезпечити високий рівень точності та швидкості аналізу. Завдяки мініатюризації мас-спектрометрія може стати ще ефективнішим інструментом у науці, медицині, промисловості та багатьох інших галузях.

Літературний пошук по проблемі мініатюризації мас-спектрометрів для біомедичних застосувань виконували з використанням засобів баз даних наукової літератури PubMed <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>, Medline https://www.nlm.nih.gov/medline/medline_overview.html , Google Академія / Google Scholar <https://scholar.google.com.ua/> та даними з Інтернет-сайтів наукових установ та деяких фірм-виробників мас-спектрометрів.

РОЗДІЛ 2 ФІЗИЧНІ ТА ТЕХНІЧНІ ОСНОВИ РОЗРОБКИ ТА СТВОРЕННЯ ПОРТАТИВНИХ МАС-СПЕКТРОМЕТРИЧНИХ ПРИЛАДІВ

Портативні мас-спектрометри мають велике значення у хімічному аналізі, адже вони дають змогу проводити чутливі та точні дослідження прямо на місці. Це дуже зручно, оскільки не потрібно везти зразки до лабораторії, що економить час, знижує витрати і виключає ризик пошкодження або зміни зразків під час транспортування.

Мініатюрні MS використовують у різних сферах. Наприклад, в екології вони допомагають швидко знайти забруднення в повітрі, воді чи ґрунті навіть у віддалених місцях або при аварійних ситуаціях. Це корисно для контролю речовин, таких як леткі органічні сполуки чи токсичні гази.

У криміналістиці ці прилади використовуються для аналізу доказів прямо на місці події. Наприклад, можна одразу знайти залишки вибухівки або наркотиків, що прискорює розслідування і допомагає слідчим.

У медицині портативні MS застосовують для аналізу біологічних рідин, таких як кров, сеча чи навіть видих. Це дозволяє швидко виявляти різні захворювання, особливо у випадках, коли людина знаходиться далеко від лікарень.

На виробництві такі пристрої допомагають перевіряти якість продукції. Наприклад, їх використовують для аналізу сировини або готових товарів на наявність домішок чи забруднень. Це особливо важливо у харчовій чи фармацевтичній промисловості, де висока якість продукції є критичною.

Зменшені розміри таких приладів роблять їх дуже зручними для використання в будь-яких умовах: від польових досліджень до мобільних лабораторій. Завдяки цьому вони можуть вирішувати важливі завдання швидко і безпосередньо на місці, що раніше було доступно лише у великих лабораторіях.

Найважливішою вимогою до мініатюрного мас-спектрометра є забезпечення належної продуктивності. Роздільна здатність повинна бути

достатньою (зазвичай на рівні одиниць), щоб чітко відокремлювати іони аналізованої речовини від інших компонентів. Чутливість та вибірковість мають відповідати передбачуваним завданням. Пристрій зазвичай розрахований на широкий спектр застосувань, однак його можна адаптувати до конкретних задач, наприклад, виявлення пестицидів, вибухових речовин, наркотиків чи моніторинг хімічних реакцій. Основні характеристики включають високу чутливість і специфічність, що дозволяє досягти низьких меж виявлення та точного кількісного аналізу окремих сполук.

Для забезпечення портативності важливо, щоб електроніка була надійною, економічно вигідною і мала низьке енергоспоживання, що забезпечує роботу від акумуляторів. З метою максимального використання мобільності, більшість зразків повинні піддаватися іонізації без попередньої підготовки, безпосередньо на місці, незалежно від їх складу, агрегатного стану чи складності. Досягнення цих цілей є можливим завдяки поєднанню методів іонізації за атмосферного тиску та тандемної мас-спектрометрії у компактній системі MS.

2.1 Іонізація та джерела іонів у портативних мас-спектрометрів

Іонізація є ключовим етапом у роботі будь-якого мас-спектрометра, оскільки саме від цього процесу залежить ефективність аналізу, точність визначення маси іонів та можливість роботи з різноманітними типами зразків. У контексті портативних мас-спектрометрів іонізація набуває особливого значення, адже компактні пристрої мають працювати у польових умовах, де відсутні складні лабораторні системи підготовки зразків.

Основна мета методів іонізації у портативних мас-спектрометрах полягає у забезпеченні простого, швидкого та надійного процесу перетворення молекул аналізованого зразка у заряджені частинки. Це повинно відбуватися без попередньої обробки зразка, незалежно від його агрегатного стану чи хімічного складу. Важливим аспектом є і адаптація до роботи за атмосферного тиску, оскільки більшість портативних пристроїв

використовуються поза лабораторією.

Сучасні методи іонізації, такі як електроспрей (ESI), іонізація в реальному часі (DART) чи метод розпилення на папері (PS), є важливими інструментами, що дозволяють адаптувати портативні мас-спектрометри до різноманітних завдань. У цьому розділі розглядаються найбільш поширені підходи до іонізації, їхні переваги, обмеження та перспективи використання в мобільних аналітичних системах.

Іонізація методом розпилення на папері (PS)

Метод розпилення на папері (PS) характеризується високою універсальністю та простотою використання, що робить його ідеальним для портативних мас-спектрометричних систем. Основою методу є пористий папір, який служить підкладкою для зразка та розчинника. Папір вирізають у формі трикутника з гострим кінцем, на який подається висока напруга. Це спричиняє утворення заряджених мікрокрапель, що містять аналіти, які піддаються мас-спектрометричному аналізу (рис. 2.1) [35]. Завдяки капілярному ефекту аналіти транспортуються до гострого кінця паперу без потреби у пневматичній підтримці.

Дослідження показали, що використання вуглецевих нанотрубок у складі паперу значно знижує робочу напругу до приблизно 3 В, роблячи метод більш енергоефективним. У деяких випадках іонізація може відбуватися навіть без додавання напруги, якщо використовуються пневматичні сили, які виникають на вході мас-спектрометра [36, 37]. У таких умовах папір також виступає як природний фільтр, утримуючи небажані частинки, наприклад, кров'яні клітини, що забезпечує стабільність роботи системи.

Одним із ключових аспектів PS є його здатність адаптуватися до різноманітних модифікацій. Наприклад, у реактивному розпиленні до розчинника додаються реагенти, які взаємодіють із аналітами та формують заряджені похідні прямо в польоті крапель. Це значно підвищує чутливість аналізу, особливо для складних сумішей [38, 39]. Для підвищення зручності

експлуатації розроблені спеціальні картриджі, які утримують паперову підкладку, забезпечують кращу відтворюваність та дозволяють використовувати метод у польових умовах [40]. Крім того, 3D-друковані конструкції дозволяють забезпечити постійне надходження розчинника, що полегшує тривалі дослідження [41].

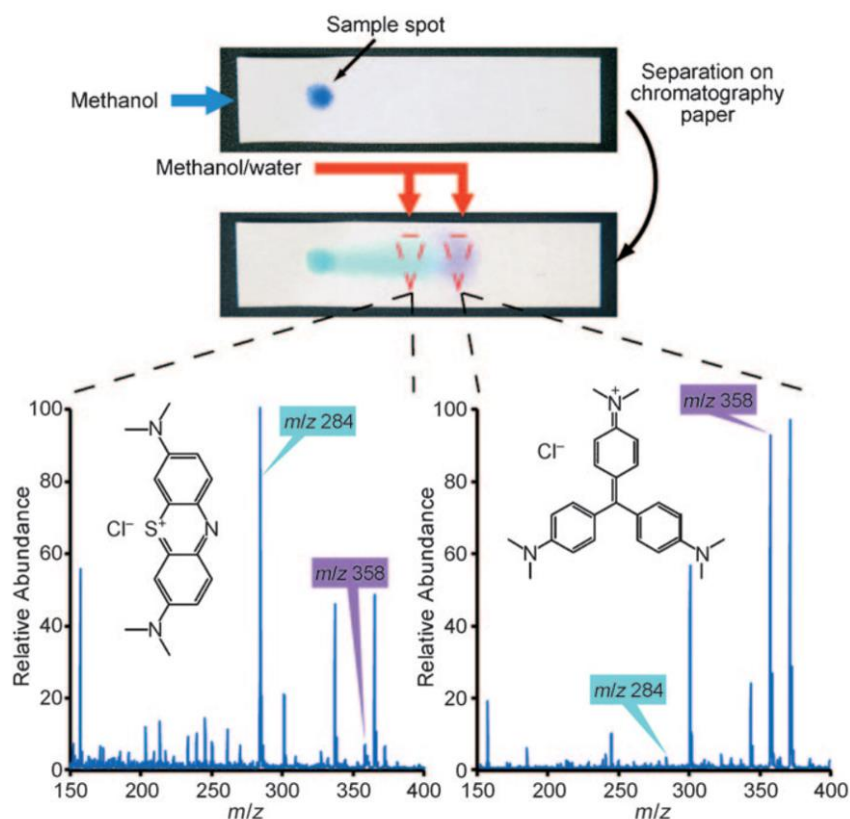


Рис. 2.1 Два барвники, метиленовий синій (m/z 284) і метиловий фіолетовий (m/z 358.5), розділяли методом хроматографії на папері перед аналізом PS-MS. Розчин із концентрацією 1 мг/мл кожного барвника наносили у кількості 0,1 мл на хроматографічний папір (4 см $\times$ 0,5 см), залишаючи пляму на відстані 1 см від краю. Папір занурювали в метанол для елюції протягом 90 секунд, після чого вирізали два трикутники для аналізу методом розпилення на папері [35]

Метод PS також показав ефективність у поєднанні з хроматографічним розділенням. Папір можна використовувати як середовище для розділення сумішей до їх аналізу. Наприклад, суміші барвників, таких як метиленовий синій (молекулярна маса 284 Da) і метиловий фіолетовий (358,5 Da), успішно

розділялися на папері перед іонізацією [35]. Ця інтеграція дозволяє виконувати кілька етапів аналізу в одній системі, що значно зменшує складність підготовки зразків.

Завдяки можливості аналізувати як рідини, так і поверхні, PS знаходить застосування у різних галузях, включаючи медицину, криміналістику та екологічний моніторинг. Наприклад, трикутник паперу можна використовувати для протирання поверхонь із подальшим виявленням слідів наркотиків, таких як кокаїн чи героїн, навіть у концентраціях на рівні пікограмів. Цей метод особливо ефективний для аналізу висушених кров'яних плям, які можна зберігати тривалий час, що відкриває можливості для віддаленого аналізу зразків [35].

Таким чином, PS не лише спрощує мас-спектрометричний аналіз, але й забезпечує високу точність та відтворюваність, залишаючи можливості для подальшої інтеграції із сучасними мікрофлюїдними системами та іншими методами розділення.

Іонізація в реальному часі (DART)

Метод іонізації DART використовує плазму, створену з метастабільних молекул гелію чи азоту, для взаємодії з молекулами аналізованих речовин у газовій або твердій фазі [42]. Його головною перевагою є здатність швидко іонізувати зразки безпосередньо в польових умовах. Однак, обмеженням залишається необхідність потужних джерел плазми, що може ускладнювати інтеграцію цього методу у портативні пристрої.

Десорбційна електроспрейна іонізація (DESI)

DESI використовує електроспрейний потік, спрямований безпосередньо на поверхню аналізованого зразка. Після контакту краплі розчинника витягують аналітичні молекули з поверхні, формуючи вторинні іони з зарядом (рис. 2.2) [43]. Метод демонструє високу чутливість і надійність, особливо у сферах судової експертизи та візуалізації хімічних компонентів [44]. Проте для портативних приладів його застосування обмежується високими вимогами до витрат газу і розчинника, які часто

перевищують можливості компактних вакуумних насосів [45]. Для мінімізації цих обмежень пропонується зменшити потік газу або оптимізувати діаметр капіляра для введення іонів [46].

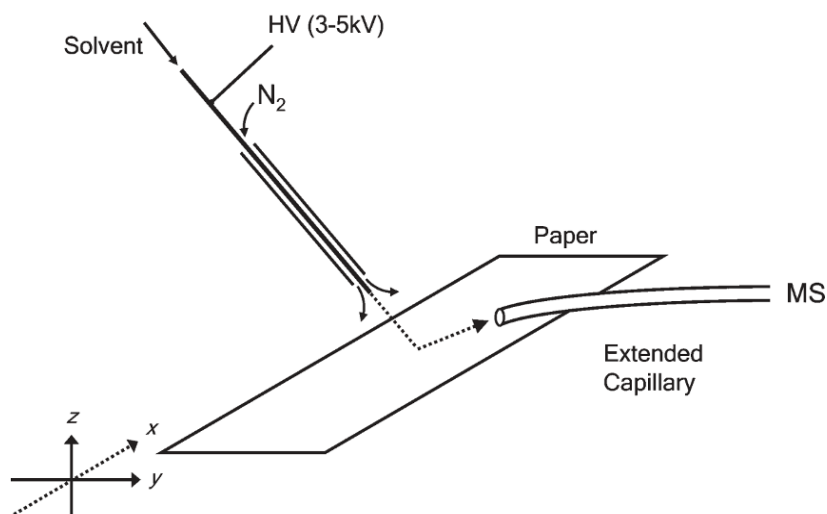


Рис. 2.2 Десорбційна електророзпилювальна іонізація [44]

Плазмові методи іонізації

Плазмові методи іонізації, серед яких низькотемпературна плазма (LTP) та іонізація бар'єрним розрядом (DBDI), виділяються як одні з найбільш перспективних технологій для портативних мас-спектрометрів. Ці методи забезпечують ряд переваг, зокрема відсутність потреби в розчинниках, мінімізацію відходів і можливість працювати у складних умовах без попередньої підготовки зразків.

LTP працює на основі плазми, яка генерується за допомогою високовольтного змінного електричного поля. Ця технологія відрізняється низькими витратами газу (менше 100 мл/хв) і мінімальними енергетичними вимогами (менше 1 Вт), що дозволяє використовувати її з малопотужними насосами. У якості газу для розряду найчастіше використовується гелій або повітря. Наприклад, портативний LTP-зонд має масу близько 0,9 кг і може безперервно працювати до 8 годин завдяки невеликому гелієвому балону та літій-полімерному акумулятору (рис. 2.3). Якщо як газ використовується повітря, невеликий діафрагмовий насос забезпечує необхідний потік, хоча це може трохи збільшити споживання енергії [47].

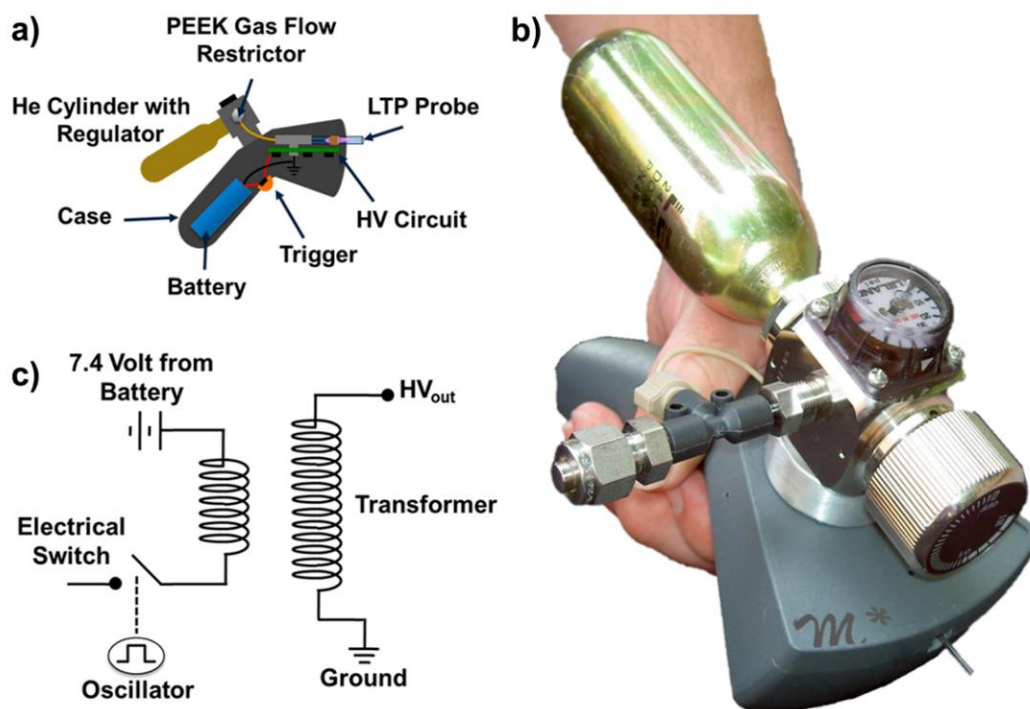


Рис. 2.3 (а) Схематичне зображення, (б) фотографія та (в) принципова схема електричного кола портативного джерела низькотемпературної плазмової іонізації (LTP) [47]

DBDI, у свою чергу, використовує електричне поле для іонізації компонентів газу, таких як азот або гелій. Це дозволяє проводити аналіз зразків безпосередньо в атмосферних умовах, усуваючи необхідність у вакуумних системах або попередній обробці зразка. Подібно до LTP, DBDI не потребує використання рідких розчинників, що значно спрощує проведення аналізу і робить цей метод ідеальним для портативних застосувань [48].

LTP має універсальність у роботі з різними типами зразків: твердими, рідкими та газоподібними. Цей метод широко використовується для виявлення пестицидів, вибухових речовин і хімічних забруднень. Наприклад, його чутливість дозволяє виявляти агрохімікати, такі як ізопротурон, у нанограмових кількостях. Використання гелію як газу для розряду забезпечує кращу чутливість завдяки ширшому спектру іонізованих сполук, ніж у випадку повітря [47].

Окремо слід відзначити портативність LTP. Його можна адаптувати для роботи з довгими інтерфейсами, що дозволяють проводити аналіз зразків на значній відстані від мас-спектрометра. Наприклад, портативний LTP-пробник показав продуктивність, співставну або навіть вищу, ніж лабораторні системи, при значно нижчих витратах енергії та газу [47].

Загалом, плазмові методи іонізації, такі як LTP і DBDI, демонструють значний потенціал для польових досліджень. Їхня енергоефективність, висока чутливість та можливість роботи без використання розчинників роблять ці методи універсальним інструментом для застосувань у криміналістиці, екології та медичній діагностиці.

2.2 Мініатюризація мас-аналізаторів у портативних мас-спектрометрах

Секторні мас-аналізатори, незважаючи на їхню точність і довгу історію використання, стикаються зі значними викликами при спробах мініатюризації. Наприклад, у розробленому в Університеті Міннесоти субмініатюрному секторному аналізаторі ExB використовуються електричне та магнітне поля для фокусування іонів, що дозволяє досягати роздільної здатності 106 FWHM (Full Width at Half Maximum – повна ширина на половині максимуму – є мірою роздільної здатності мас-спектрометра), масового діапазону до 103 Да та межі виявлення приблизно 10 ppm. Хоча пристрій має компактні розміри (3,5x6x7,5 см) і важить лише 0,8 кг, подальша мініатюризація ускладнена через проблеми з геометрією електродів і високою чутливістю до помилок у фокусуванні [49].

Основний принцип роботи секторних аналізаторів базується на розділенні іонного пучка відповідно до співвідношення маса-заряд. Однак забезпечення високої роздільної здатності потребує однорідного магнітного поля та точного налаштування співвідношення електричних і магнітних сил. Для цього необхідні дорогі матеріали, такі як надточні електроди й неодимові магніти, що значно ускладнює виробництво [49].

Покращення характеристик сигнал/шум у секторних аналізаторах

можливе завдяки використанню апертурного кодування, яке дозволяє компенсувати дисперсію іонного пучка через складні математичні алгоритми. Цей підхід може бути особливо ефективним у компактних пристроях, забезпечуючи збереження високої роздільної здатності навіть у мініатюрних системах [50]. Проте впровадження цієї технології вимагає значних витрат і складних виробничих процесів.

Незважаючи на їхні переваги, такі як висока точність і стабільність, секторні мас-аналізатори залишаються складним вибором для мініатюризації. Обмеження у вигляді складної геометрії, високої чутливості до налаштувань і дороговартісного виготовлення значно обмежують їх застосування у портативних системах, де важливі компактність, енергоефективність і стійкість до зовнішніх впливів.

Часопролітні (TOF) мас-аналізатори активно вдосконалюються, пропонуючи низку переваг, що робить їх важливим інструментом для космічних місій. Їхня простота електроніки, здатність працювати з широким діапазоном мас і висока чутливість дозволяють проводити детальний аналіз елементного та ізотопного складу. Зокрема, TOF-аналізатори здатні працювати з масами, що охоплюють як легкі, так і важкі елементи, роблячи їх універсальними для різних застосувань [51, 52].

Однією з головних характеристик TOF-аналізаторів є їхня роздільна здатність, яка варіюється від 300 до 900 залежно від лазерної інтенсивності та властивостей зразка. Для свинцю, наприклад, вона може досягати ~ 900 при інтенсивності лазера нижче 1 ГВт/см^2 [52]. Джерелом іонізації в таких системах зазвичай слугують UV-лазери з довжиною хвилі 266 нм і тривалістю імпульсу 3 нс, що забезпечує стабільну іонізацію зразків при низькому енергоспоживанні [51].

Багатоканальна пластинчаста система (MCP), яка використовується в TOF-аналізаторах, дозволяє досягати динамічного діапазону до дев'яти порядків. Це надзвичайно важливо для чутливого аналізу мікроелементів, особливо в складних зразках [52]. Крім того, компактність є значною

перевагою таких пристроїв. Прототип LMS, розроблений для космічних місій, має висоту лише 16 см і споживає 8–24 Вт залежно від умов роботи [51].

TOF-аналізатори широко використовуються в космічних місіях для аналізу планетарних поверхонь. У поєднанні з лазерною абляцією вони дозволяють досліджувати реголіт і метеорити без попередньої підготовки зразків. Наприклад, лазер із потужністю 0,5–0,8 ГВт/см² ефективно зрізає зразки метеорита Алленде, зберігаючи їхню поверхню практично недоторканою [52]. Установки, такі як LMS v2, інтегруються з візуальними системами, що дозволяє точно локалізувати зразки для подальшого аналізу [52].

Однак TOF-аналізатори мають обмеження, які ускладнюють їхню повну мініатюризацію. Одним із них є залежність роздільної здатності від довжини дрейфової трубки, що створює необхідність компромісу між продуктивністю та розміром [51]. Крім того, для забезпечення високої точності роботи необхідний вакуум на рівні 10⁻⁶ Па, що значно збільшує енергоспоживання та складність конструкції [52]. Незважаючи на ці виклики, TOF-аналізатори залишаються ключовими інструментами для космічних досліджень завдяки їхній універсальності, точності та здатності працювати з різними типами зразків.

Квадрупольні мас-фільтри широко використовуються в портативних мас-спектрометрах завдяки їх компактності та можливостям для мініатюризації. Наприклад, Microsaic Systems розробила мініатюрний потрійний квадрупольний мас-спектрометр (TQMS), використовуючи технологію мікроелектромеханічних систем (MEMS), яка дозволяє зменшити розміри приладів, зберігаючи високу ефективність [52, 54].

Один із ключових аспектів MEMS-підходу полягає в використанні мініатюрних електродів іонної оптики (рис. 2.4). Наприклад, квадрупольні фільтри виготовлені з мініатюрних стрижнів, розташованих у точній геометрії за допомогою кремнієвих підкладок. Ці фільтри забезпечують

високу точність і механічну стабільність, що дозволяє підтримувати низькі рівні шуму і високу роздільну здатність [53].

Мініатюрний TQMS має ряд переваг для польових досліджень. Зокрема, цей пристрій оснащений вакуумною системою з багатоступеневим диференціальним відкачуванням, що дозволяє досягти тиску до 10^{-5} Торр у третій вакуумній стадії. Крім того, споживана потужність зменшена до 300-400 Вт, що значно нижче, ніж у традиційних лабораторних мас-спектрометрів [54].

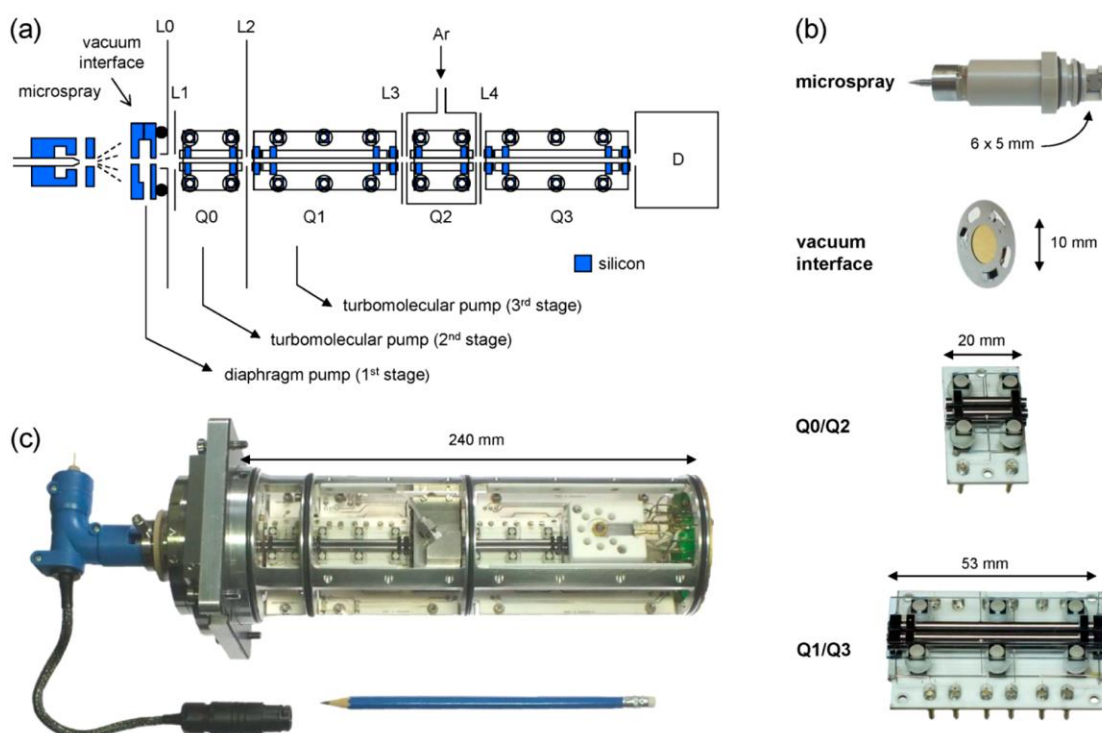


Рис. 2.4 (а) Схема мініатюрної іонної оптичної платформи: Q0 і Q2 — іонні направляючі, Q1 і Q3 — мас-фільтри, L0–L4 — електростатичні елементи, D — множильний детектор. (б) Мікроспрей, вакуумний інтерфейс, іонні направляючі та мас-фільтри в мікроінженерній конструкції. (с) Завершена іонна оптична платформа. [54]

Однак, квадрупольні мас-фільтри мають свої технічні обмеження. Наприклад, підтримання необхідної геометрії електродів вимагає високої точності виготовлення, а також спеціалізованого обладнання. Крім того, для забезпечення стабільності RF-поля потрібен складний зворотний зв'язок, що

ускладнює конструкцію електроніки [53].

Таким чином, хоча квадрупольні мас-фільтри й демонструють значний потенціал для мініатюризації, вони потребують точного балансування між компактністю та функціональністю, особливо для використання в портативних мас-спектрометрах [54].

Іонні пастки є одними з найбільш перспективних мас-аналізаторів для мініатюризації, оскільки зменшення їх розмірів відкриває значні можливості для підвищення енергоефективності та продуктивності. Вони мають низку переваг, що робить їх придатними для портативних пристроїв. Наприклад, зменшення радіуса іонної пастки дозволяє знижувати напругу радіочастоти (RF) для забезпечення тих самих умов утримання іонів, що сприяє зменшенню енергоспоживання. Одночасно, збільшення частоти RF забезпечує поліпшення роздільної здатності завдяки зменшенню розмірів траєкторій іонів [55].

При підвищеному тиску іонні пастки демонструють ефективніше зіткнення іонів з молекулами газу (охолодження зіткненнями), що дозволяє досягти більшої точності аналізу. Зокрема, в експериментах було показано, що використання гелію як буферного газу значно покращує роздільну здатність завдяки ефективнішому охолодженню іонів [55].

Однак мініатюризація іонних пасток пов'язана з викликами. Одним із них є зменшення кількості іонів, які можна утримувати в пастці через зменшення її фізичних розмірів. Це обмежує чутливість та аналітичні можливості пристрою. Ще одним викликом є необхідність підтримувати високу точність виготовлення пасток, оскільки найменші відхилення від оптимальних розмірів електродів можуть вплинути на точність аналізу [55].

Моделювання показує, що зменшення розміру іонної пастки вимагає зміни частоти та напруги RF. Наприклад, при зменшенні розміру до мікронного рівня потрібні надзвичайно високі частоти RF для забезпечення стабільності іонів. Однак високі частоти створюють ризик електричного пробоя, що обмежує подальше зменшення розміру пасток [55].

Попри ці обмеження, інноваційні підходи, такі як використання масивів іонних пасток або конструкції з розширеним об'ємом утримання (наприклад, тороїдальні пастки), можуть компенсувати зменшення кількості іонів у мініатюрних пастках. Ці методи дозволяють підвищити продуктивність без значних втрат роздільної здатності [55].

Циліндричні іонні пастки (CIT) є перспективними для мініатюризації завдяки простій конструкції, що спрощує виготовлення порівняно з гіперболічними електродами. У мініатюрних CIT-MS використовується кільцевий електрод із внутрішнім радіусом 5 мм, що зменшує розміри пристрою та амплітуду RF напруги в чотири рази, знижуючи енергоспоживання. Ці пристрої ефективно працюють при вакуумі на рівні 50 мТорр, що оптимально для компактних систем [56].

CIT-MS працює в режимі мас-селективної нестабільності, забезпечуючи точне визначення m/z із використанням корекційного коефіцієнта h для врахування геометрії електродів. Система калібрується стандартними полістироловими мікросферами (2,982 мкм), що підтверджує її високу точність [56].

Для іонізації застосовується Nd:YAG лазер із довжиною хвилі 532 нм, імпульсом 7 нс і енергією 30 мДж, що дозволяє аналізувати частинки масою до 100 МДа, включаючи еритроцити та мікроорганізми. Завдяки компактності, CIT-MS стають ідеальними для портативних мас-спектрометрів у польових умовах або для роботи з біологічними зразками [56].

У контексті мініатюризації системи на основі прямокутної іонної пастки (RIT) із подвійними інтерфейсами DAPI (дискретний атмосферний тиск) демонструють високу гнучкість і ефективність (рис. 2.5) [57]. Такі конфігурації дозволяють реалізовувати багатофункціональні можливості в компактному форм-факторі. Зокрема, інтеграція двох DAPI на кінцях пастки забезпечує подачу різних іонів або реагентів з обох сторін, що відкриває шлях до проведення реакцій іон/іон чи іон/молекула безпосередньо в пастці при

зменшеному розмірі системи двох джерел DAPI дозволяє значно розширити функціонал мініатюрних систем [57]. Наприклад, у тандемній мас-спектрометрії (MS/MS) можна проводити кілька послідовних реакцій для визначення структурних характеристик іонів. Це забезпечує високу продуктивність аналізу навіть у компактних пристроях. Завдяки підвищеному тиску в системі (~ 10 Па), охолодження іонів стає більш ефективним, що покращує стабільність і точність результатів [57].

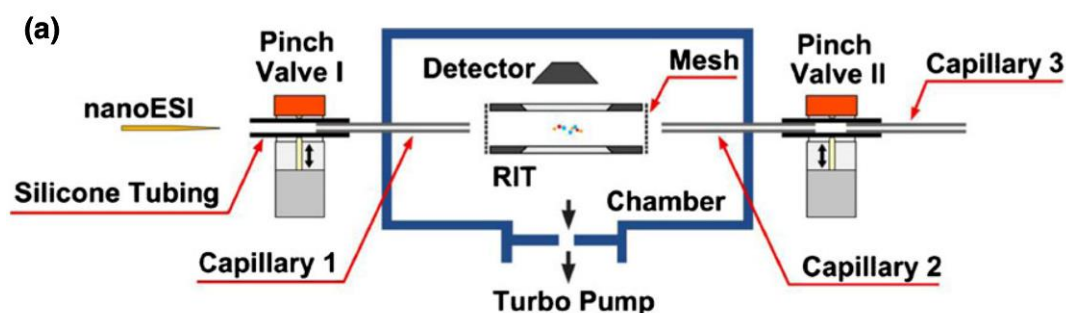


Рис. 2.5 Схематичне зображення системи DAPI-RIT-DAPI [57]

Додатком такої конфігурації є можливість оптимізувати конструкцію для зменшення енергоспоживання та інтеграції із сучасними джерелами живлення і компактними вакуумними системами. Таким чином, системи з подвійними DAPI не лише розширюють можливості мас-спектрометрів, але й демонструють значний потенціал для мініатюризації без втрати функціональності [57].

Масиви мас-аналізаторів, особливо серійні та паралельні конфігурації іонних пасток, набувають популярності завдяки їхній здатності підвищувати місткість іонів та динамічний діапазон, водночас знижуючи енергоспоживання. Наприклад, у паралельних масивах кожен аналізатор може мати власне джерело іонізації, що робить їх оптимальними для високопродуктивного скринінгу [58].

Тривимірні конфігурації, такі як "іонна губка", демонструють передові підходи до мініатюризації (рис. 2.6). Цей інноваційний пристрій містить 484 пастки в компактному об'ємі розміром $10 \times 10 \times 3,2$ см. "Іонна губка"

використовує шарувату сітчасту конструкцію для створення щільної, але прозорої структури утримання. Система працює за допомогою одного радіочастотного сигналу для утримання іонів та мас-селективної обробки, що дозволяє її використовувати для тандемної мас-спектрометрії. Перенесення іонів між шарами забезпечується за допомогою змінної та постійної напруги [59].

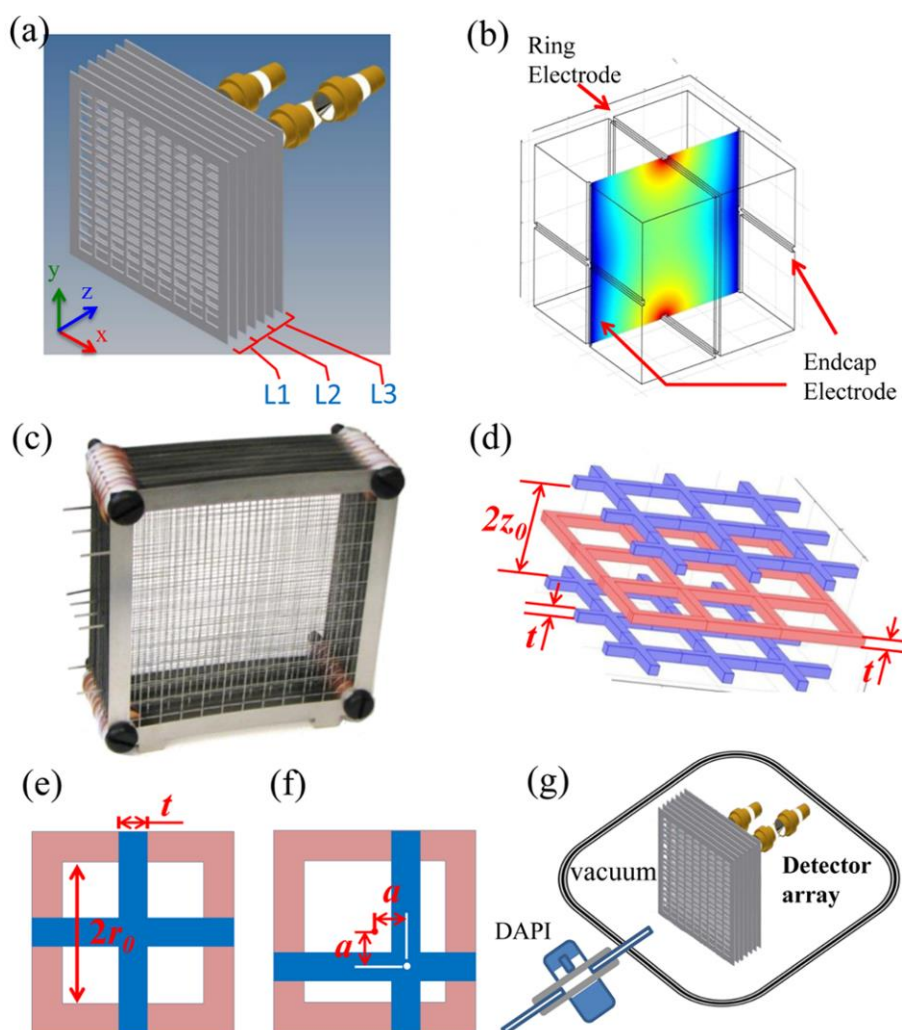


Рис. 2.6 (а) 3D-модель "іонної губки" з трьома шарами пасток, де іони детектуються трьома електронними помножувачами. (b) Схема одного модуля пастки з квадратним кільцевим електродом, двома кінцевими електродами та змодельованим електричним полем. (c) Зображення "іонної губки" з чотирма шарами пасток. (d) Схема одного шару пасток із варіантами геометрії (e) без зміщення та (f) зі зміщенням кінцевих електродів. (g) Схема тестової установки з інтерфейсом DAPI для введення

іонів із зовнішнього середовища. [59]

Перевагами таких конфігурацій є їхня масштабованість, економічність у виробництві та придатність для компактних мас-спектрометрів. Ці інновації ілюструють, як мініатюризовані системи можуть відповідати зростаючому попиту на портативні та високопродуктивні аналітичні інструменти [58,59].

Мініатюризація традиційних квадрупольних конструкцій, зокрема потрійних квадруполів, забезпечує високу продуктивність завдяки їхнім технічним характеристикам. Компактність цих пристроїв досягається за рахунок довжини аналізатора до 50–100 мм і апертури 1–3 мм, що реалізовано завдяки сучасним мікроінженерним технологіям [53]. Висока роздільна здатність у межах 1–2 а.о.м. зберігається навіть при мініатюризації [54]. Масовий діапазон до 1000 m/z забезпечує відповідність вимогам сучасної мас-спектрометрії [82]. Використання низьковольтних RF-джерел сприяє зниженню споживання енергії до 10–20 Вт, що робить пристрої енергоефективними [53, 54]. Чутливість досягає рівня ppb – ppt завдяки можливості виконання MS/MS аналізу, що забезпечує ефективність при роботі зі складними зразками [54]. Робота при вакуумі 10^{-3} – 10^{-2} Торр дозволяє використовувати компактні насоси, що додатково підвищує портативність пристроїв.

2.3 Мініатюризація вакуумних систем

Зменшення розмірів вакуумних систем є важливим кроком у розробці компактних і портативних мас-спектрометрів. Головне завдання — створити пристрої, які поєднують мобільність із високою ефективністю. Використання компактних вакуумних насосів забезпечує мобільність систем, однак водночас виникають труднощі, пов'язані зі зменшенням продуктивності відкачування і підвищенням робочого тиску.

Передача іонів із середовища атмосферного тиску до вакуумного мас-аналізатора є непростою технічною задачею. Скорочення діаметра впускного отвору зменшує потрапляння нейтральних частинок у вакуумну камеру, але

це також обмежує кількість іонів, які можна успішно дослідити. Ефективне вирішення цієї проблеми полягає у знаходженні оптимального співвідношення між розміром впускного отвору та можливостями вакуумних насосів [60].

Мініатюризація вакуумних систем для портативних мас-спектрометрів базується на використанні компактних насосів із високою ефективністю роботи в умовах обмеженого простору. Сучасні мініатюрні системи застосовують комбінацію турбомолекулярних насосів (рис. 2.7), наприклад Pfeiffer HiPace 10, і мембранних насосів, таких як KNF N84.3, для досягнення робочого тиску <1 мторр [61]. Це дозволяє забезпечити швидке зниження тиску в системі, необхідного для точного аналізу.



Рис. 2.7 Схематичне зображення, що ілюструє загальну конфігурацію вакуумної системи для мініатюрної іонної пастки DAPI [61]

Дослідження показують перспективу використання нових типів насосів, розроблених Creare Inc., таких як 130-грамовий вакуумний насос із ступенями тертя (drag pump) та 550-грамовий турбомолекулярний насос [61]. Ці насоси забезпечують більш високу продуктивність при меншій вазі та розмірі, що робить їх придатними для інтеграції у портативні пристрої. Наприклад, Creare 130 г drag pump може підтримувати тиск на рівні 10 мторр без використання турбостадій, знижуючи вагу та вартість системи [61].

Застосування таких насосів дозволяє розширити можливості мініатюрних мас-спектрометрів для польових умов завдяки економії енергії, зменшенню вібрацій та потреби в обслуговуванні. Очікується, що подальша інтеграція компактних вакуумних насосів значно покращить характеристики мініатюрних пристроїв, дозволяючи використовувати їх у реальному часі для

широкого спектру завдань.

Системи введення іонів включають різні підходи, зокрема безперервне, дискретне та пульсуюче введення. Безперервне введення здійснюється за допомогою капілярів або мембранних інтерфейсів, які дозволяють регулювати потік газів і іонів. Мембранний інтерфейс виявився ефективним у портативних системах, однак його використання обмежується хімічною вибірковістю [62].

Дискретний інтерфейс атмосферного тиску (DAPI) працює за рахунок короткочасного відкривання клапана для введення іонів у мас-спектрометр. Такий підхід зменшує вимоги до вакуумної системи і широко застосовується у мас-спектрометрах серії Mini [61], хоча його головним недоліком є низький робочий цикл, що становить лише 1%.

Імпульсний інтерфейс (PP-API) спрямований на підвищення ефективності введення іонів порівняно з DAPI. Ця технологія забезпечує більш точний контроль над подачею іонів завдяки змінному отвору [63].

2.4 Можливості комп'ютерного моделювання у мініатюризації мас-спектрометрів

Мініатюризація мас-спектрометрів є складним інженерним завданням, яке вимагає точного налаштування кожного компонента для досягнення високої ефективності та продуктивності в компактних розмірах. Комп'ютерне моделювання, зокрема за допомогою програмного забезпечення SIMION, значно спрощує цей процес, дозволяючи проводити детальні розрахунки іонних траєкторій та електричних полів у різних конфігураціях.

Застосування SIMION особливо важливе в контексті оптимізації дизайну мініатюрних мас-аналізаторів, таких як іонні пастки або квадрупольні системи. Наприклад, програмне забезпечення дозволяє моделювати електричні поля з високою точністю, що критично для зменшення розмірів електродів без втрати продуктивності. У статті

Development of a SIMION-Simulated Ion Funnel Tube for Proton Transfer Reaction Mass Spectrometry [64] наведено приклад, як розрахунки іонної оптики допомогли оптимізувати конструкцію воронки для передачі іонів, що є ключовим елементом у мініатюрних системах.

Комп'ютерне моделювання також сприяє вирішенню таких технічних викликів, як оптимізація траєкторій іонів для мінімізації втрат на стінках камери або компенсація спотворень у компактних магнітних і електричних полях. Це дозволяє досягти високої чутливості та роздільної здатності навіть у пристроях невеликих розмірів, що критично для портативних мас-спектрометрів.

Сучасні мініатюрні мас-спектрометри широко інтегровані з комп'ютерними системами, що дозволяє реалізувати віддалений контроль, збір і аналіз даних у реальному часі. Наприклад, передача даних у хмарні сховища дає можливість обробляти інформацію на відстані, тоді як бездротові інтерфейси (Wi-Fi або Bluetooth) забезпечують мобільність і зручність використання. Це значно розширює сферу застосування таких пристроїв, від екологічного моніторингу до криміналістики.

Таким чином, комп'ютерне моделювання та інтеграція з сучасними обчислювальними системами відіграють ключову роль у мініатюризації мас-спектрометрів, забезпечуючи їх ефективність, точність та адаптивність до різних завдань. Впровадження таких підходів дозволяє створювати компактні пристрої без компромісів у їх аналітичних можливостях [64].

2.5 Аналіз існуючих моделей портативних мас-спектрометрів

У цьому розділі розглядаються існуючі моделі портативних мас-спектрометрів, їхні основні характеристики, критерії оцінки, виклики, з якими стикнулися розробники, та приклади використання у різних галузях. Аналіз дозволяє зрозуміти, як еволюція цих пристроїв вплинула на можливості аналітичної хімії, та визначити перспективи для подальшого вдосконалення.

Літопис мініатюрних мас-спектрометрів можна почати з **Portable CDFMS** (рис. 2.8), створений у 2001 році спільно Університетом Коста-Рики та Університетом Міннесоти, є портативним мас-спектрометром із подвійним фокусуванням (ExB) для польового аналізу газів [65].

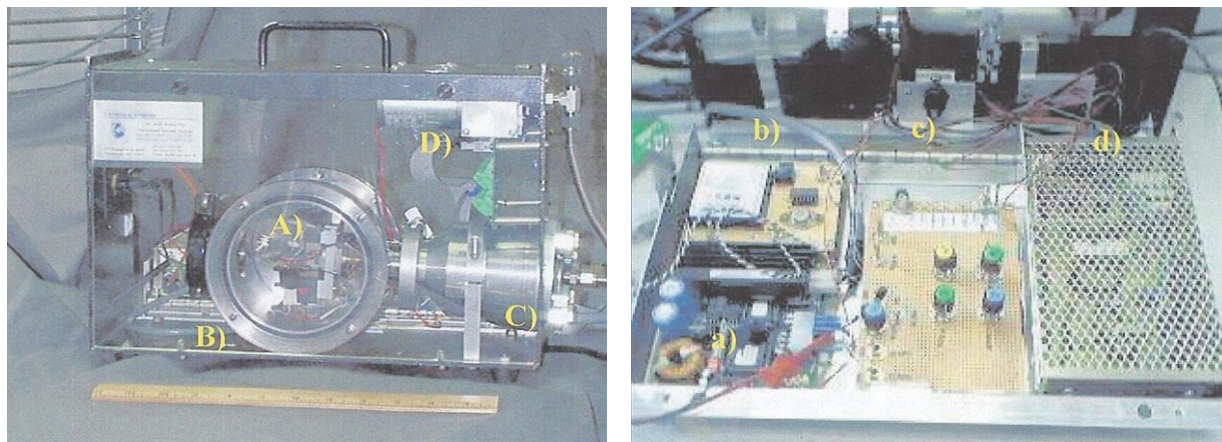


Рис. 2.8 Portable CDFMS [65]. Фото ліворуч: (А) аналізатор, (В) вакуумна камера, (С) турбомолекулярна помпа, (D) діафрагмова помпа. Фото праворуч: (а) контролер турбомолекулярної помпи, (b) регулятор філамента, (с) плата налаштування, (d) джерело постійного струму 24 В.

Пристрій важить 90,7 кг, має діапазон мас-зарядних відношень (m/z) до 200 і чутливість на рівні ppm [65].

Система ExB поєднує магнітне поле (до 1.1 Тесла, магніти NdFeB) та електричне поле (мікрофабриковані електроди), забезпечуючи високу точність і компактність. Вакуумна система включає турбомолекулярну помпу Alcatel ATH 30 та діафрагмову помпу KNF 84.3, необхідні для стабільності роботи в польових умовах [65]. Пристрій не підтримує MS/MS, що знижує складність і енергоспоживання. Енергосистема вимагає 24 В і 6 А, забезпечуючи запуск за 4 хвилини [65].

Portable CDFMS використовує іонізацію через спіральний нитковий катод і молекулярний потік для зразковідбору. Під час тестів у Космічному центрі Кеннеді він успішно аналізував криогенні гази, такі як водень і аргон. У Національній лабораторії Sandia пристрій виявляв органічні сполуки (бензен, ксилол), показавши п'ятикратне збільшення сигналу з

мікроплатформою для концентрування. На вулканах Поас і Ірасу пристрій аналізував вулканічні гази навіть за високого вмісту водяної пари [65].

Portable CDFMS відзначається компактністю, енергоефективністю та точністю для польових досліджень, хоча відсутність MS/MS обмежує його застосування у складних сумішах.

Waters SQ Detector 2 – одноквадрупольний мас-спектрометр (рис. 2.9) для рідинної хроматографії з мас-спектрометрією, представлений у 2011 році. Діапазон мас-зарядних відношень до 3000 дозволяє аналізувати органічні сполуки та біополімери. Прилад підтримує іонізацію APCI, APPI, UniSpray і ASAP, важить близько 50 кг, працює від стандартного електроживлення (230 В/110 В) [66].

Основні застосування: фармацевтика, біотехнології, харчова промисловість та екологічний моніторинг. Обмеження: відсутність MS/MS знижує ефективність у структурному аналізі.



Рис. 2.9 Waters SQ Detector 2 [66]

MT Explorer 50 – портативний тривимірний мас-спектрометр з іонною пасткою (3D ion trap), розроблений компанією MassTech, Inc у 2012 році (рис. 2.10). Пристрій має діапазон мас від 30 до 2500 і роздільну здатність до 6000 при m/z 2000, що забезпечує високу точність аналізу. Споживана потужність складає 200 Вт, пристрій працює як від стандартного змінного струму (115/220 В), так і від постійного (28 В). Вага становить 35 кг, а компактні розміри (30 × 43 × 51 см) дозволяють зручно транспортувати його для

використання у польових умовах [67,68].

Прилад підтримує різні методи іонізації, зокрема ESI, APCI, sESI, AP MALDI, DART та пряме зразковідбирання. Це дає змогу аналізувати широкий спектр складних зразків. Програмне забезпечення Modas автоматизує процес аналізу, забезпечуючи швидкий запуск (кілька хвилин) та короткий час відгуку (5–30 секунд) [68].

Основні застосування: криміналістика, екологія, контроль хімічних загроз, безпека харчових продуктів та екстрене реагування. Обмеження включають високу вартість (близько 100 000 доларів США) та обмежений температурний діапазон експлуатації (15–30 °C) [67,68].

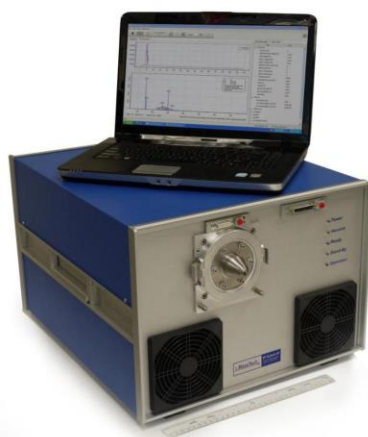


Рис. 2.10 MT Explorer 50 [68]

IonCam – компактний портативний мас-спектрометр, розроблений компанією OI Analytical у 2013 році для польових аналізів (рис. 2.11). Оснащений мас-спектрометром із геометрією Mattauch-Herzog і технологією IonCCD™, пристрій реєструє іони без сканування в діапазоні 7–250 m/z із роздільною здатністю 0,25–1 а.о.м. Магнітне поле в 1 Тесла забезпечує точність аналізу, а іонізація методом електронного удару ефективно обробляє леткі органічні сполуки [69].

Пристрій важить 19 кг, працює від батарейного живлення (24 В постійного струму) або змінного струму, споживаючи 150 Вт. Компактні розміри (438 × 432 × 254 мм) і температурний діапазон експлуатації від -18°C

до +60°C роблять його зручним для використання в екстремальних умовах. Час запуску – 10 хвилин, час відгуку – до 1 хвилини [69].

Основні застосування: моніторинг газів і парів із чутливістю на рівні ppm, екстрене реагування та контроль хімічних речовин. Вартість IonCam становить 50 000 доларів США, а витрати на обслуговування – до 1000 доларів на рік. Термін служби пристрою перевищує 5 років [69].



Рис. 2.11 IonCam [69]

Guardion-7™ – портативна система газової хроматографії з мас-спектрометрією, розроблена Torion Technologies у 2012 році для польових досліджень (рис. 2.12). Оснащена тороїдальною іонною пасткою, пристрій забезпечує роздільну здатність 270 при m/z 222 і аналізує іони з мас-зарядним відношенням до m/z 442, дозволяючи виявляти леткі й напівлеткі органічні сполуки [70].

Guardion-7 споживає 80 Вт, працює від змінного струму (100–120 В) або батарей, важить менше 13 кг і має компактні розміри, що робить його зручним для транспортування та інтеграції в мобільні лабораторії. Пристрій підтримує MS/MS, внутрішню систему відбору проб і твердофазну мікроекстракцію (SPME) для підготовки зразків [70].

Основні застосування: екстрене реагування, екологічний моніторинг і швидка ідентифікація хімічних речовин на місці подій. Guardion-7 забезпечує точність, гнучкість і надійність у суворих умовах експлуатації [70].



Рис. 2.12 Guardion 7 [70]

M908 – портативний мас-спектрометр, створений компанією 908 Devices у 2014 році для швидкої ідентифікації хімічних загроз у польових умовах (рис. 2.13). Пристрій оснащений мікромасштабною іонною пасткою (Microscale ion trap) з діапазоном мас m/z 55–400, що дозволяє аналізувати органічні та неорганічні сполуки, зокрема токсичні хімікати, бойові агенти та наркотики [71, 72].

M908 працює автономно понад 4 години від перезаряджуваного акумулятора, важить лише 2 кг і має міцний корпус із рейтингом IP-53, який забезпечує захист від пилу та бризок. Температурний діапазон роботи – від -20°C до $+40^{\circ}\text{C}$, що дозволяє використовувати пристрій у суворих умовах. Відбір проб здійснюється через нерентгенівську систему іонізації, яка підтримує аналіз газів, парів, твердих і рідких зразків [72].

Попри відсутність MS/MS, пристрій вирізняється високою чутливістю та можливістю швидкої ідентифікації завдяки попередньо визначеним спискам сполук. Інтуїтивний інтерфейс і компактний дизайн роблять M908 ідеальним інструментом для оперативного аналізу, навіть для некваліфікованих користувачів [72].



Рис. 2.13 M908 [72]

Mini 11 – портативний мас-спектрометр із прямокутною іонною пасткою (RIT), розроблений для польових досліджень (рис. 2.14). Діапазон мас-зарядних відношень (m/z) до 1500 Da, роздільна здатність – 2000 FWHM при $m/z = 500$. Пристрій підтримує внутрішню іонізацію (GDEI) та зовнішню (ESI, APCI, DESI), а також дискретний атмосферний інтерфейс (DAPI), що мінімізує втрати іонів [73].

Вакуумна система з турбомолекулярною та діафрагмовою помпами забезпечує тиск $10^{-3} - 10^{-6}$ Торр. Енергоспоживання становить 35 Вт, автономна робота – 2–3 години від літій-іонного акумулятора. Розміри – $22 \times 12 \times 18$ см, вага – 4,95 кг. Чутливість пристрою досягає рівня 1 ppb, а час аналізу – 600 мс у зовнішньому режимі [73].

Основні застосування: екологічний моніторинг, виявлення небезпечних речовин, криміналістика. Серед переваг – компактність, висока чутливість і енергоефективність. Обмеження: короткий час автономної роботи та зниження роздільної здатності при розширенні масового діапазону [73].

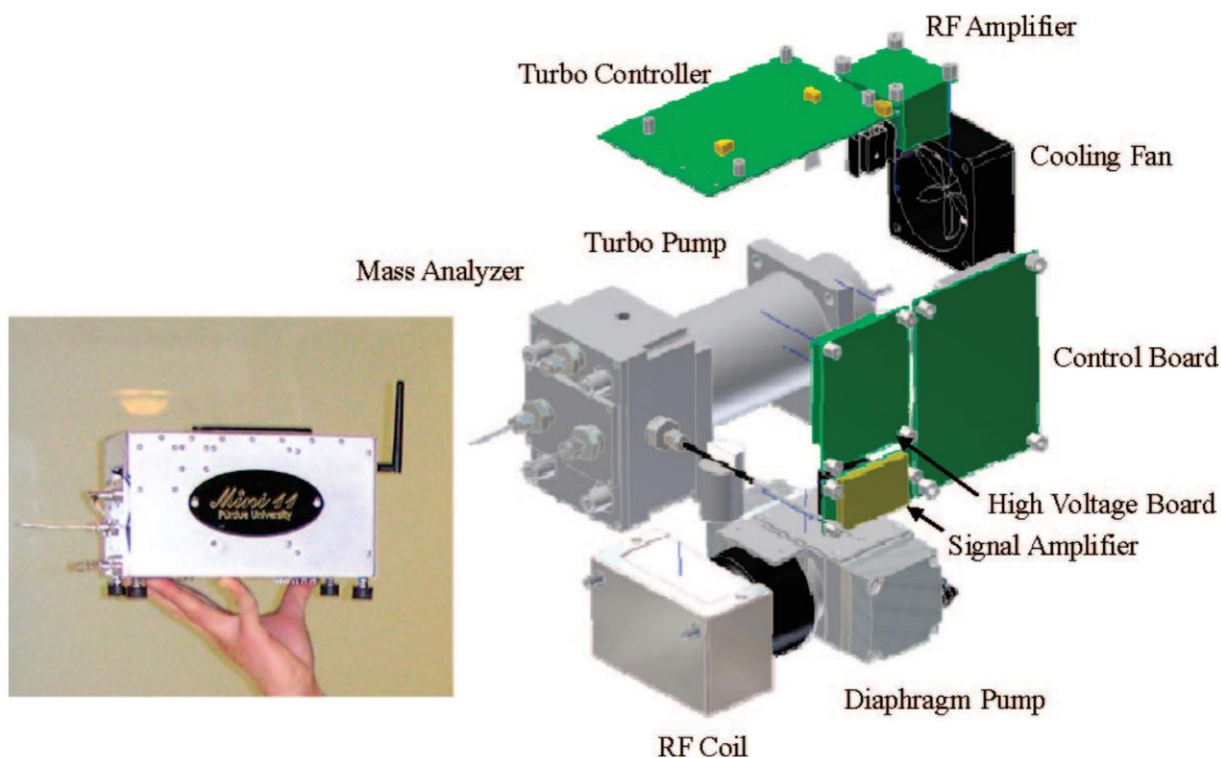


Рис. 2.14 Mini 11 та його компоненти [73]

2.6 Лабораторні розробки портативних мас-спектрометрів

Розробка мініатюрних мас-спектрометрів у наукових лабораторіях залишається важливим напрямом досліджень для створення компактних та універсальних інструментів. Особливу увагу привертають досягнення лабораторії Р.Г. Кукса (R. Graham Cooks) з Purdue University (США), відомої своїми інноваціями в мініатюризації аналітичних приладів. Ці роботи мають значення для широкого спектра застосувань, включаючи медичну діагностику, екологічний моніторинг і криміналістику [74, 75].

Однією з ключових розробок лабораторії є пристрій Mini 12 – мініатюрний квадрупольний іонно пастковий мас-спектрометр, що підтримує 2D MS/MS аналіз (рис. 2.15). Завдяки використанню технології безперервного аналізу іонів без ізоляції попередників, пристрій забезпечує високу чутливість і точність навіть у складних матрицях. У дослідженнях було продемонстровано, що Mini 12 перевершує стаціонарні аналоги у чутливості при виявленні наркотичних речовин, таких як фентаніл, навіть у присутності інтенсивного фону (рис. 2.16) [76].

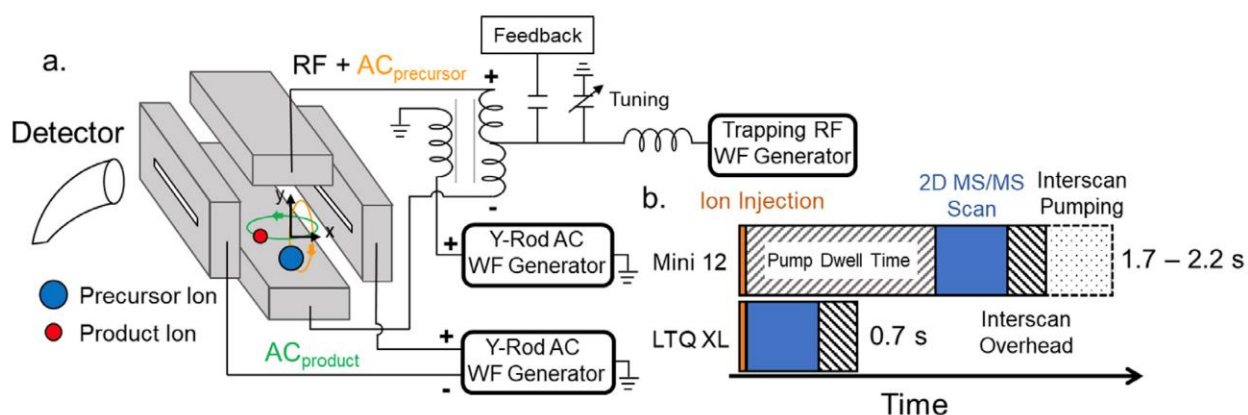


Рис. 2.15 (а) Схема роботи мас-спектрометра Mini 12, яка демонструє застосування RF-сигналів для захоплення іонів і допоміжних AC-сигналів, що використовуються для їх маніпулювання всередині іонної пастки. (b) Таблиця сканування для 2D MS/MS, яка показує основні етапи процесу двовимірного мас-спектрометричного аналізу. Ця таблиця використовується як у мініатюрному мас-спектрометрі Mini 12, так і в стаціонарному LTQ XL, і наочно демонструє переваги швидкого й ефективного аналізу, характерного для 2D MS/MS [76].

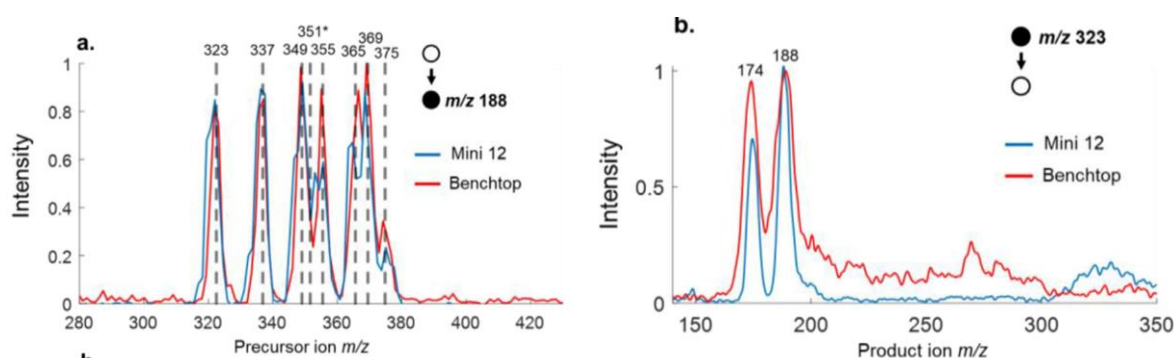


Рис. 2.16 Порівняння результатів (а) сканування іонів-попередників та (b) сканування іонів-продуктів на мініатюрному і стаціонарному іонно-пасткових мас-спектрометрах. На графіках відображено інтенсивність іонів, нормалізовану до найвищого піку в кожному окремому спектрі. [76].

Ще одним прикладом є мініатюрний пристрій, який розробляється для швидкого аналізу крові за одну хвилину, орієнтованого на екстрені медичні ситуації (рис. 2.17). Ця розробка спирається на атмосферну іонізацію (DESI),

що дозволяє мінімізувати підготовку зразків та значно скоротити час аналізу. Відповідно до інформації, представлені лабораторією, цей пристрій демонструє вражаючу точність у компактному форм-факторі [77, 78].

Point-of-Care Therapeutic Drug Monitoring

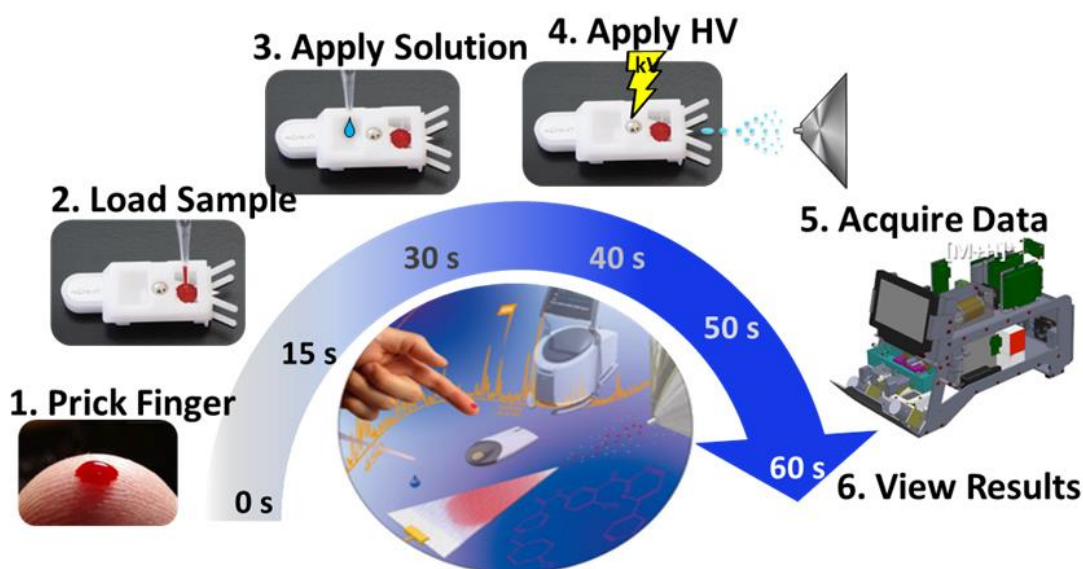


Рис. 2.17 Терапевтичний моніторинг ліків у місці надання медичної допомоги. Графічна анотація роботи [78].

Також лабораторія Кукса активно розробляє мініатюрні пристрої, сумісні з різними методами іонізації, такими як AP MALDI та DART, що дозволяє працювати з великою кількістю зразків, включаючи гази, рідини та тверді речовини. Висока точність і здатність працювати при відносно низькому вакуумі (до 10^{-3} Торр) робить ці розробки ідеальними для польових умов [77].

Історія Aston Laboratory як спадкоємця традицій, започаткованих Френсісом Астоном, підкреслює важливість інновацій у цій галузі. Їхній внесок у мініатюризацію мас-спектрометрів є важливим кроком у розвитку аналітичної хімії та суміжних галузей, забезпечуючи високоточні інструменти для застосування в складних та динамічних умовах.

Ще однією інноваційною розробкою у галузі мініатюрних мас-

спектрометрів є Suitcase TOF, розроблений у Лабораторії прикладної фізики (APL) Університету Джонса Гопкінса. Цей пристрій є портативним мас-спектрометром типу TOF (Time-of-Flight), розміром з невелику валізу, призначеним для польових умов. Suitcase TOF поєднує компактний дизайн, високу точність і можливість аналізу зразків у різноманітних матрицях, включаючи хімічні й біологічні агенти (рис. 2.18) [79].

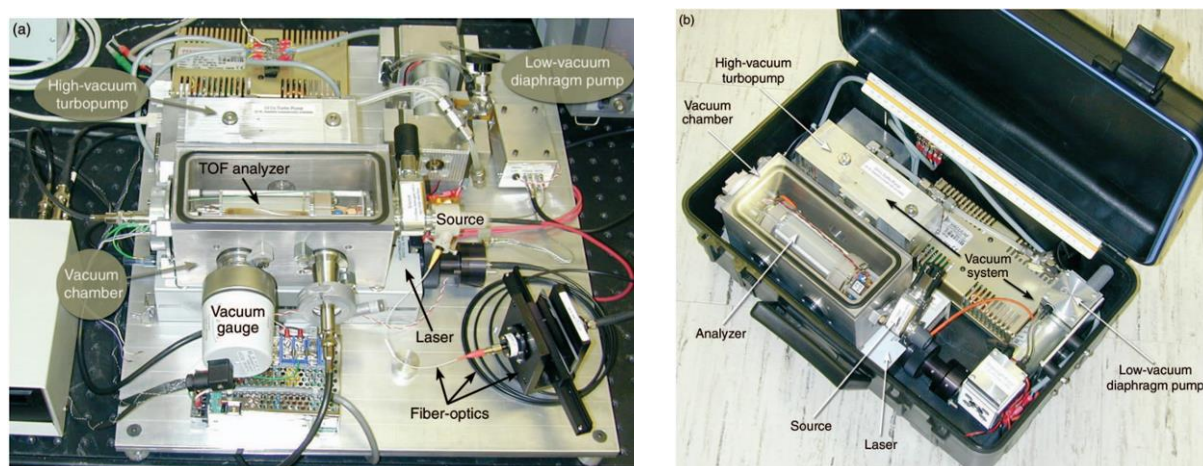


Рис. 2.18 Suitcase TOF: (a) у макетній конфігурації для тестування та (b) упакований у компактний кейс Pelican для демонстраційних цілей (без показу системи збору даних) [79]

Особливості конструкції включають:

- **Вакуумну систему** з компактным турбомолекулярним насосом, що дозволяє досягти тиску 10^{-6} Торр;
- **Оптичну систему**, засновану на використанні ультрафіолетового лазера, який передає енергію через волоконно-оптичні компоненти;
- **Аналізатор TOF з рефлектроном**, що забезпечує високу роздільну здатність завдяки корекції енергій іонів;
- **Електронну систему**, оптимізовану для компактності й енергоефективності [79].

Рис. 2.18 демонструє Suitcase TOF як у тестовій конфігурації, так і в транспортному кейсі. Компактність та міцність цього мас-спектрометра роблять його зручним для використання у польових умовах, включаючи

медичну діагностику, екологічний моніторинг та криміналістику.

Suitcase TOF також здатний працювати з мінімальною підготовкою зразків, що ідеально підходить для оперативних застосувань. Наприклад, використання рефлекторної системи дозволяє досягти високої роздільної здатності, що є критично важливим для аналізу зразків у складних матрицях [79].

Таким чином, розробки таких пристроїв, як Suitcase TOF, підтверджують тенденцію до мініатюризації й багатофункціональності, що розширює можливості портативного мас-спектрометричного аналізу.

2.7. Забезпечення мобільності портативних мас-спектрометрів

Мобільність портативних мас-спектрометрів є ключовою для використання в польових умовах, таких як моніторинг довкілля, криміналістика, медицина та промисловий контроль. Основними вимогами є зменшення ваги та розмірів, оптимізація конструкції, ефективне живлення та захист від зовнішніх впливів [80].

Зменшення ваги пристрою. Інструменти для однієї особи повинні важити до 10–15 кг [80]. Використання алюмінієвих і титанових сплавів, вуглецевих композитів і полімерів, таких як РЕЕК, дозволяє знизити вагу [81].

Компактна конструкція: модульний підхід із розподілом системи на блоки (іонне джерело, мас-аналізатор, вакуумна система) дозволяє оптимально розташувати компоненти (рис. 2.19) [80]. Інтеграція елементів, як-от сполучення електродів мас-аналізатора з іонними фокусувальними елементами, зменшує розміри та кількість деталей [82]. 3D-друк і мікрофабрикація дають змогу створювати малі й складні деталі [81].

Рішення для транспортування: ударостійкі кейси та рюкзаки з ергономічними ручками та колесами спрощують транспортування [83]. Для важкодоступних місць пристрої можуть монтуватися на квадроцикли або дрони [84].

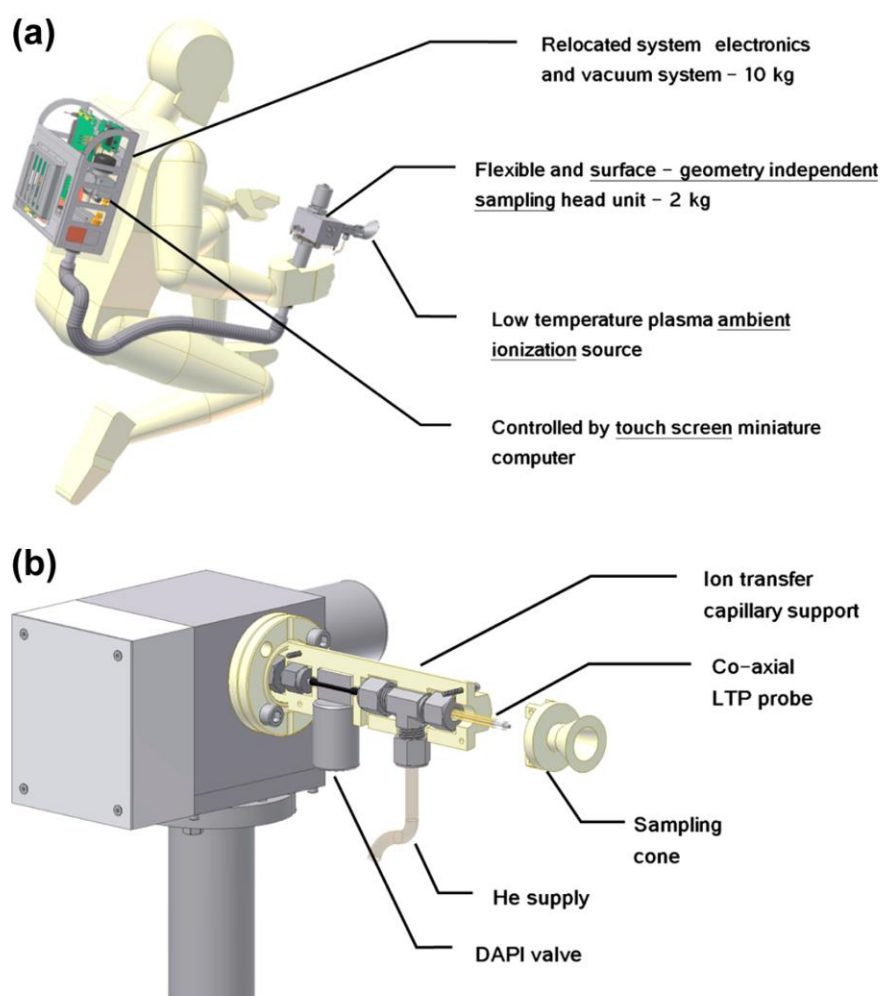


Рис. 2.19 (а) Компактний мас-спектрометр, який складається з двох частин: рюкзакового модуля, що включає вакуумну систему та електронні елементи управління, і портативного модуля ручного використання, оснащеного джерелом LTP для забору проб без залежності від геометрії поверхні. (б) Деталізований вигляд портативного модуля; помітна послідовна інтеграція джерела іонізації, іонопереносних капілярів, клапана DAPI та мас-аналізатора. Подача гелію забезпечує позитивний тиск у джерелі LTP, що дозволяє активним іонним частинкам взаємодіяти із поверхнею зразка. Після активації клапана DAPI іони та нейтральні частинки надходять через капіляри переносу у мас-аналізатор [80]

Живлення: літій-іонні або полімерні акумулятори (100–200 Вт·год) забезпечують автономну роботу протягом 4–6 годин [80]. Енергоефективні компоненти, як-от турбомолекулярні насоси (10–20 Вт), та системи управління живленням знижують споживання енергії [81].

Захист від зовнішніх впливів: корпуси з ударостійких матеріалів та елементи амортизації захищають від вібрацій [82]. Компоненти працюють у діапазоні температур від -20°C до $+50^{\circ}\text{C}$, із захистом від пилу й вологи за IP54 [80]. Екранування запобігає впливу електромагнітних полів [81].

Ергономіка та безпека: інтуїтивні інтерфейси, сенсорні екрани, ізольовані високовольтні компоненти, захисні кабелі й системи відведення шкідливих речовин відповідають стандарту IEC 61010-1 [80], захищаючи операторів [82].

Інтеграція із системами збору даних: підключення через Wi-Fi або Bluetooth дозволяє передавати дані на мобільні пристрої або хмарні сервіси. Спеціалізовані програми забезпечують аналіз, візуалізацію та дистанційне управління [82].

Приклади пристроїв: M908 (908 Devices) важить 2 кг, розміри – $24 \times 15 \times 6$ см; автономна робота – до 4 годин, захист корпусу IP53 [80–81]. Mini 11 має вагу 4,95 кг, розміри – $22 \times 12 \times 18$ см; літій-іонний акумулятор забезпечує 2–3 години роботи [84].

Вакуумні компоненти: матеріали з низьким газовиділенням, як-от сталь 316L, титан і кераміка, забезпечують стабільність вакууму [82]. Детектори з ударостійкими елементами, такі як електронні мультиплікатори, замінюють крихкі MCP [81].

Швидке збирання проб: легкі ергономічні насадки дозволяють швидко збирати проби, а фільтри захищають компоненти від забруднень [84].

Стандарти та сертифікація: пристрої відповідають стандартам IEC 61010-1 і IEC 61326, що забезпечує безпеку та точність [82]. Регулярна калібровка підтримує надійність аналізів [80].

Сучасні матеріали та технології дозволяють створювати компактні, легкі та надійні мас-спектрометри для різних умов. Це відкриває нові можливості для аналізу та швидкого прийняття рішень у критичних сферах [84].

2.8 Формулювання віртуального технічного завдання для розробки мініатюрного мас-спектрометра

Виконаний аналіз сучасного стану розробок у галузі мініатюризації мас-спектрометричних пристроїв дозволяє сформулювати технічне завдання для уявної фірми, яка вирішила виробляти мініатюрні мас-спектрометри.

Спосіб іонізації та джерело іонів

Для забезпечення універсальності та ефективності в польових умовах, оптимальним вибором є використання методів іонізації, що працюють при атмосферному тиску та не потребують складної підготовки зразків. Зокрема, рекомендується застосування:

- Метод розпилення на папері (PS): цей метод характеризується простотою, універсальністю та можливістю аналізувати широкий спектр зразків без попередньої підготовки. Використання паперу як підкладки дозволяє проводити як прямий аналіз рідин, так і збір зразків з поверхонь.
- Низькотемпературна плазмова іонізація (LTP): підходить для аналізу твердих, рідких та газоподібних зразків. Перевагою є відсутність потреби в розчинниках та можливість працювати з невеликим енергоспоживанням.

Застосування цих методів забезпечить високу чутливість та вибірковість, а також адаптацію до різних типів зразків у польових умовах.

Мас-аналізатор

З огляду на вимоги до мініатюризації та енергоефективності, найбільш оптимальним рішенням є використання іонних пасток. Зокрема:

- Циліндрична іонна пастка (CIT): проста у виготовленні, забезпечує високу роздільну здатність при зменшених розмірах. Працює ефективно при підвищеному тиску ($\sim$ мТорр), що спрощує вимоги до вакуумної системи.
- Масиви іонних пасток: дозволяють підвищити місткість іонів та динамічний діапазон. Використання паралельних або серійних конфігурацій сприяє підвищенню чутливості без значного збільшення

розмірів пристрою.

Використання іонних пасток забезпечить баланс між компактністю пристрою та його аналітичними можливостями.

Вакуумна система

Для мініатюрного мас-спектрометра важливо використовувати компактні та енергоефективні вакуумні насоси. Рекомендується:

- Використання мініатюрних турбомолекулярних насосів у поєднанні з діафрагмовими або мембранними насосами для попереднього відкачування. Наприклад, насоси типу Pfeiffer HiPace 10 або розробки компанії Creare Inc.
- Оптимізація системи введення іонів за допомогою дискретного атмосферного інтерфейсу (DAPI) або імпульсного інтерфейсу (PP-API), що зменшує навантаження на вакуумну систему та дозволяє використовувати менш потужні насоси.

Це забезпечить необхідний рівень вакууму для роботи мас-аналізатора при мінімальному енергоспоживанні та розмірах системи.

Система детектування

Для забезпечення високої чутливості та швидкості аналізу рекомендується:

- Використання мікроканальних пластинчастих детекторів (MCP): вони мають високу швидкість відгуку та чутливість, що важливо для точного детектування іонів у мініатюрних системах.
- Інтеграція детектора з мас-аналізатором: це зменшить втрати іонів та покращить загальну ефективність пристрою.

Зв'язок з комп'ютерними системами

Сучасний мініатюрний мас-спектрометр повинен мати зручний інтерфейс для керування та передачі даних. Рекомендується:

- Інтеграція з мобільними пристроями: забезпечити можливість керування та моніторингу за допомогою смартфонів або планшетів через бездротові інтерфейси (Wi-Fi, Bluetooth).

- Розробка спеціалізованого програмного забезпечення: з інтуїтивним інтерфейсом, автоматизованим збором та обробкою даних, можливістю оновлення баз даних та протоколів аналізу.
- Хмарні технології: для збереження та аналізу великих обсягів даних, а також для віддаленого доступу та спільної роботи.

Виходячи з проведеного аналізу сучасних розробок у галузі мініатюризації мас-спектрометричних приладів, можна сформулювати детальне технічне завдання. Основна мета – створити прилад, який поєднує високу чутливість, точність та універсальність з компактністю та енергоефективністю, забезпечуючи можливість проведення швидкого та точного аналізу безпосередньо на місці подій.

Масовий діапазон приладу повинен охоплювати від 50 Да до 5000 Да. Нижня межа в 50 Да дозволяє аналізувати легкі леткі органічні сполуки, гази та невеликі молекули, що є важливим для екологічного моніторингу та виявлення токсичних газів. Верхня межа в 5000 Да забезпечує можливість аналізу більшості біомолекул, включаючи пептиди, білки та нуклеотиди, що є критичним для медичної діагностики та фармацевтичних досліджень. Технічно це реалізується за допомогою циліндричної іонної пастки (CIT) з оптимізованими електродами та високочастотним RF-полем у діапазоні 1–10 МГц з амплітудою до 5000 В, що забезпечує стабільне утримання іонів у заданому масовому діапазоні.

Роздільна здатність приладу повинна бути не гірше 5000 FWHM (Full Width at Half Maximum). Висока роздільна здатність є необхідною для чіткого розділення іонів з близькими мас-зарядними відношеннями, що дозволяє точно ідентифікувати сполуки в складних матрицях. Це досягається завдяки точній геометрії електродів з допусками не більше ± 1 мкм, використанню буферного газу (гелій або азот) при тиску 1–10 мТорр для охолодження зіткненнями та застосуванню високостабільних генераторів RF-поля з дрейфом частоти та амплітуди не більше 0,01%.

Чутливість приладу повинна досягати межі виявлення на рівні 1 ppb

(частин на мільярд) або 1 нг/л. Така висока чутливість необхідна для виявлення низьких концентрацій токсичних речовин, забруднювачів та біомаркерів захворювань. Для цього використовуються ефективні методи іонізації, такі як метод розпилення на папері (PS) та низькотемпературна плазмова іонізація (LTP), які забезпечують високу ступінь іонізації без значних втрат зразка. Високочутливий детектор, наприклад, мікроканальна пластинчаста детекторна система (MCP) з коефіцієнтом підсилення до 10^7 – 10^8 , забезпечує точне детектування іонів. Додатково, зниження шумів досягається шляхом екранування та заземлення електроніки, а також використанням малошумних підсилювачів.

Вага приладу не повинна перевищувати 20 кг, щоб забезпечити його портативність та можливість транспортування однією особою. Це досягається використанням легких матеріалів, таких як алюмінієві сплави, титан та високоякісні полімери (наприклад, PEEK) для корпусу та конструктивних елементів. Оптимізація конструкції та інтеграція компонентів, а також використання компактних вакуумних насосів з масою до 1 кг, сприяють зниженню загальної маси приладу.

Габаритні розміри приладу повинні бути не більше 40 см в довжину, 20 см в ширину та 20 см у висоту. Такі розміри дозволяють розмістити прилад у стандартному переносному кейсі або рюкзаку, що спрощує транспортування та використання в польових умовах. Для досягнення компактності застосовується інтеграція іонного джерела, мас-аналізатора та детектора в одному вакуумному блоці, а також використання мініатюрних електронних компонентів та друкованих плат із високою щільністю монтажу.

Енергоспоживання приладу повинно бути оптимізованим для забезпечення автономної роботи від перезаряджуваних акумуляторів з ємністю не менше 200 Вт·год, що дозволяє працювати не менше 4 годин безперервно. Це особливо важливо для роботи в польових умовах, де доступ до електромережі може бути обмеженим. Використання енергоефективних компонентів, таких як вакуумні насоси з низьким споживанням енергії (до

20–30 Вт), та систем управління енергоспоживанням сприяють зниженню загальних енергетичних потреб приладу. Акумулятори на основі літій-іонних або літій-полімерних технологій забезпечують високу енергетичну щільність та мають вбудовані системи захисту.

Час запуску приладу не повинен перевищувати 5 хвилин до готовності до роботи. Швидкий старт є критичним у ситуаціях, де потрібна негайна реакція, наприклад, при виявленні хімічних загроз. Це забезпечується використанням вакуумних насосів з високою швидкістю відкачування, систем швидкого прогріву електроніки та джерела іонів, а також можливістю підтримки приладу в стані сплячого режиму з частковим вакуумом та мінімальним енергоспоживанням.

Діапазон робочих температур приладу повинен бути від -10°C до $+40^{\circ}\text{C}$, що дозволяє використовувати його в різних кліматичних умовах, від холодних регіонів до тропічних зон. Для забезпечення надійної роботи в цьому діапазоні використовуються термостабілізаційні системи, теплоізоляційні матеріали та вибір електронних компонентів, розрахованих на розширений температурний діапазон (промисловий або військовий клас).

Захист від зовнішніх впливів повинен відповідати ступеню захисту не нижче IP54, що забезпечує захист приладу від пилу та бризок води. Це досягається шляхом створення герметичного корпусу з використанням ущільнювачів, герметиків та спеціальних роз'ємів, а також встановленням змінних фільтрів на повітрозабірниках для захисту вакуумної системи від пилу та забруднень.

Інтерфейси підключення повинні включати як бездротові (Wi-Fi 802.11b/g/n, Bluetooth 5.0), так і дротові (USB 3.0, Ethernet 1000BASE-T) з'єднання. Це забезпечує гнучкість у передачі даних, оновленні програмного забезпечення та віддаленому керуванні приладом. Використання сертифікованих модулів зв'язку з підтримкою необхідних протоколів та реалізація заходів безпеки даних, таких як шифрування та аутентифікація користувачів, гарантує надійну та безпечну роботу.

Продуктивність приладу повинна забезпечувати час аналізу одного зразка не більше 1 хвилини. Оперативність отримання результатів є ключовою в ситуаціях, де час має критичне значення. Це досягається за рахунок швидкого збору даних з використанням високошвидкісних аналого-цифрових перетворювачів (АЦП) з розрядністю не менше 16 біт та частотою дискретизації до 1 МГц, а також завдяки прискореним методам обробки даних з використанням вбудованих процесорів або програмованих логічних інтегральних схем (FPGA).

Пам'ять приладу повинна мати вбудований об'єм не менше 64 ГБ, що забезпечує зберігання великої кількості спектрів, методик та результатів аналізів без необхідності частого перенесення даних. Використання твердотільних накопичувачів (SSD) забезпечує швидкий доступ до даних та стійкість до механічних впливів. Можливість розширення пам'яті через слоти для карт пам'яті або підключення зовнішніх USB-накопичувачів додає гнучкості в роботі з великими обсягами даних.

Калібрування приладу повинно бути автоматичним або напівавтоматичним з використанням внутрішніх стандартів, що підтримує точність та відтворюваність результатів без потреби в складних процедурах калібрування в польових умовах. Це реалізується за допомогою вбудованого калібрувального модуля з резервуаром для калібрувального газу або зразка та спеціального програмного забезпечення з алгоритмами автоматичного калібрування та перевірки точності вимірювань.

Система управління та програмне забезпечення приладу повинні забезпечувати інтуїтивний інтерфейс та потужні можливості обробки даних. Використання вбудованої операційної системи реального часу або Linux гарантує стабільну роботу, а сенсорний дисплей з діагоналлю не менше 5 дюймів та високою роздільною здатністю забезпечує зручність користування. Вбудовані алгоритми обробки, такі як бібліотеки для ідентифікації сполук, статистичного аналізу та візуалізації спектрів, спрощують процес аналізу та підвищують ефективність роботи.

Безпека та стандартизація приладу є важливими аспектами, що впливають на його надійність та довіру з боку користувачів. Прилад повинен відповідати міжнародним стандартам, таким як ІЕС 61010-1 (вимоги безпеки електричного обладнання для вимірювання, керування та лабораторного використання) та ІЕС 61326 (вимоги до електромагнітної сумісності). Захист користувача забезпечується через ізоляцію високовольтних компонентів, наявність аварійного вимкнення та системи діагностики несправностей.

Реалізація цих технічних рішень забезпечить створення мініатюрного мас-спектрометра з високими експлуатаційними характеристиками. Прилад поєднуватиме високу точність та чутливість завдяки ефективним методам іонізації, якісному мас-аналізатору та високочутливому детектору. Компактність та портативність досягаються через оптимізовану конструкцію та використання легких матеріалів. Енергоефективність та автономність роботи забезпечуються енергоощадними компонентами та місткими акумуляторами. Стійкість до зовнішніх впливів гарантується захищеним корпусом та широким діапазоном робочих температур. Сучасні можливості зв'язку та обробки даних, включаючи інтеграцію з мобільними пристроями та хмарними сервісами, спрощують процес аналізу та підвищують ефективність роботи.

Такий прилад стане незамінним інструментом для фахівців у сферах екологічного моніторингу, криміналістики, медицини, промислового контролю та інших галузях, де необхідний швидкий та точний аналіз безпосередньо на місці подій. Його застосування сприятиме підвищенню оперативності прийняття рішень, забезпеченню безпеки та покращенню якості досліджень у різних областях науки та техніки.

Реалізація зазначених технічних рішень дозволить створити мініатюрний мас-спектрометр, який поєднує високу чутливість, точність та універсальність з компактністю та енергоефективністю. Такий пристрій буде затребуваним у різних галузях, включаючи екологічний моніторинг, криміналістику, медицину та промисловий контроль, забезпечуючи

можливість проведення швидкого та точного аналізу безпосередньо на місці подій.

ВИСНОВКИ

У процесі виконання дипломної роботи було досліджено теоретичні та практичні аспекти мас-спектрометрії, зосереджуючись на її фізичних та технічних основах, а також на сучасних тенденціях у мініатюризації мас-спектрометричних приладів.

1. Мас-спектрометрія є фундаментальним інструментом у біомедичних дослідженнях, що дозволяє детально аналізувати молекули на основі їхньої маси та структури. Сучасні методи іонізації та мас-аналізатори розширили можливості методу, зробивши його незамінним у вивченні білків, нуклеїнових кислот, метаболітів та інших біомолекул.
2. Необхідність мініатюризації мас-спектрометричних приладів обумовлена потребою у портативних, енергоефективних та доступних інструментах для використання в польових умовах, оперативному моніторингу та екстрених ситуаціях. Мініатюрні мас-спектрометри дозволяють проводити швидкий аналіз безпосередньо на місці подій, розширюючи сфери застосування методу.
3. Аналіз сучасних методів іонізації та мас-аналізаторів показав, що поєднання м'яких методів іонізації (MALDI, ESI, APCI) з високоточними мас-аналізаторами (квадрупольні, іонні пастки, орбітрепи, часопротітні аналізатори) забезпечує ефективний якісний та кількісний аналіз складних біомолекул. Це підтверджує, що мас-спектрометрія є незамінним інструментом у хімії, біохімії, фармації та біомедичних дослідженнях, дозволяючи досліджувати молекули з високою точністю та роздільною здатністю.
4. Дослідження тенденцій мініатюризації мас-спектрометричних приладів виявило, що використання методів іонізації, придатних для портативних пристроїв (розпилення на папері (PS), низькотемпературна плазмова іонізація (LTP)), у поєднанні з мас-аналізаторами, перспективними для мініатюризації (іонні пастки, квадрупольні мас-фільтри), дозволяє створювати компактні та енергоефективні мас-спектрометри. Ці прилади

здатні працювати в польових умовах, що відкриває нові можливості для швидкого та точного аналізу безпосередньо на місці подій.

5. На основі проведеного аналізу сформульовано технічне завдання для розробки портативного мініатюрного мас-спектрометра, оптимізованого для біомедичних застосувань. Це технічне завдання враховує сучасні досягнення у методах іонізації та мініатюризації мас-аналізаторів, що дозволить створити прилад з високими експлуатаційними характеристиками, здатний задовольнити потреби медичної діагностики та наукових досліджень.

Загалом, мас-спектрометрія продовжує відігравати ключову роль у наукових дослідженнях та практичних застосуваннях. Розвиток портативних мас-спектрометричних приладів сприяє розширенню сфер застосування методу, роблячи його доступнішим для широкого кола користувачів. Удосконалення технологій і приладів дозволяє підвищити ефективність, точність та універсальність мас-спектрометрії, що є важливим кроком у розвитку сучасної науки та техніки.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Hoffmann, E. de, & Stroobant, V. Mass Spectrometry: Principles and Applications. Wiley-Interscience, 2007. ISBN: 9780470033111, 9780470512135, 0470033118.
2. Dass, C. (2007). Fundamentals of contemporary mass spectrometry. John Wiley & Sons. <https://doi.org/10.1002/0470118490>
3. Smoluch, M., Grasso, G., Suder, P., & Silberring, J. Mass Spectrometry: An Applied Approach. Wiley, 2019. ISBN: 1119377307, 9781119377306.
4. Han, X., Aslanian, A., & Yates III, J. R. "Mass Spectrometry for Proteomics." *Current Opinion in Chemical Biology*, 2008. DOI: 10.1016/j.cbpa.2008.07.024.
5. Makarov, A., Denisov, E., Kholomeev, A., et al. "Performance Evaluation of a Hybrid Linear Ion Trap/Orbitrap Mass Spectrometer." *Analytical Chemistry*, 2006, 78, pp. 2113–2120.
6. Syka, J. E. P., Coon, J. J., Schroeder, M. J., Shabanowitz, J., & Hunt, D. F. "Peptide and Protein Sequence Analysis by Electron Transfer Dissociation Mass Spectrometry." *PNAS*, 2004, 101, pp. 9528–9533.
7. Pitteri, S. J., Chrisman, P. A., Hogan, J. M., & McLuckey, S. A. "Electron Transfer Ion/Ion Reactions in a Three-Dimensional Quadrupole Ion Trap." *Analytical Chemistry*, 2005, 77, pp. 1831–1839.
8. McLafferty, F. W., Breuker, K., Jin, M., et al. "Top-Down MS, a Powerful Complement to Proteolysis Proteomics." *FEBS Journal*, 2007, 274, pp. 6256.
9. Fournier, M. L., Gilmore, J. M., Martin-Brown, S. A., & Washburn, M. P. "Multidimensional Separations-Based Shotgun Proteomics." *Chemical Review*, 2007, 107, pp. 3654.
10. "Recent Advances in Mass Spectrometry-Based Computational Metabolomics." *Current Opinion in Chemical Biology*, March 2023. DOI: 10.1016/j.cbpa.2023.102288.
11. Zhang, X. W., Li, Q. H., Xu, Z. D., & Dou, J. J. "Mass Spectrometry-Based Metabolomics in Health and Medical Science: A Systematic Review." *RSC Advances*, 2020, 10(6), pp. 3092–3104. PMC Free Article | PubMed.

12. Furlani, I. L., da Cruz Nunes, E., Canuto, G. A. B., Macedo, A. N., & Oliveira, R. V. "Liquid Chromatography-Mass Spectrometry for Clinical Metabolomics: An Overview." *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 2021, 1336, pp. 179–213.
13. Carneiro, G., Radcenco, A. L., Evaristo, J., & Monnerat, G. "Novel Strategies for Clinical Investigation and Biomarker Discovery: A Guide to Applied Metabolomics." *Hormone and Molecular Biology and Clinical Investigation*, 2019, 38(3). PubMed.
14. Király, M., Dalmadiné Kiss, B., Vékey, K., Antal, I., & Ludányi, K. "Mass Spectrometry: Past and Present." *Acta Pharmaceutica Hungarica*, 2016, 86(1), pp. 3–11. PubMed.
15. Zhang, G., Annan, R. S., Carr, S. A., & Neubert, T. A. "Overview of Peptide and Protein Analysis by Mass Spectrometry." *Current Protocols in Protein Science*, 2010, Chapter 16, Unit 16.1. PubMed.
16. Han, X., Yang, K., & Gross, R. W. "Multi-Dimensional Mass Spectrometry-Based Shotgun Lipidomics." *Mass Spectrometry Reviews*, 2012, 31(1), pp. 134–178. PMC Free Article | PubMed.
17. Loos, G., Van Schepdael, A., & Cabooter, D. "Quantitative Mass Spectrometry Methods for Pharmaceutical Analysis." *Philosophical Transactions A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences*, 2016, 374(2079). PMC Free Article | PubMed.
18. SoRelle, J. A., Patel, K., Filkins, L., & Park, J. Y. "Mass Spectrometry for COVID-19." *Clinical Chemistry*, 2020, 66(11), pp. 1367–1368. PMC Free Article | PubMed.
19. Wührer, M. "Glycomics Using Mass Spectrometry." *Glycoconjugate Journal*, 2013, 30(1), pp. 11–22. PMC Free Article | PubMed.
20. Hernández, F., Sancho, J. V., Ibáñez, M., et al. "Current Use of High-Resolution Mass Spectrometry in Environmental Sciences." *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 2012, 403(5), pp. 1251–1264. PubMed.
21. Hoffmann, W. D., & Jackson, G. P. "Forensic Mass Spectrometry." *Annual*

- Review of Analytical Chemistry*, 2015, 8, pp. 419–440. PubMed.
22. Crain, P. F., & McCloskey, J. A. "Applications of Mass Spectrometry to the Characterization of Oligonucleotides and Nucleic Acids." *Current Opinion in Biotechnology*, 1998, 9(1), pp. 25–34. PubMed.
 23. Arevalo, Ricardo; Ni, Ziqin; Danell, Ryan M. (2019). Mass Spectrometry and Planetary Exploration: A Brief Review and Future Projection. *Journal of Mass Spectrometry*. doi:10.1002/jms.4454.
 24. Kaufmann, A. "The Current Role of High-Resolution Mass Spectrometry in Food Analysis." *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 2012, 403, pp. 1233–1249. DOI: 10.1007/s00216-012-5851-8.
 25. Gross, J. H. "Direct Analysis in Real Time—A Critical Review on DART-MS." *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 2011, 400, pp. 15–18. DOI: 10.1007/s00216-011-4767-0.
 26. Díaz, R., Ibáñez, M., Sancho, J. V., & Hernández, F. "Target and Non-Target Screening Strategies for Organic Contaminants, Residues, and Illicit Substances in Food, Environmental, and Human Biological Samples by UHPLC-QTOF-MS." *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 2012, 403, pp. 1233–1249. DOI: 10.1007/s00216-012-5851-8.
 27. Larsen, B. S., & McEwen, C. N. "Ionization Techniques for Mass Spectrometry: A Brief Overview of the Most Common Ionization Methods." *Journal of Chromatography A*, 1998, 794(1–2), pp. 1–8. DOI: 10.1016/S0021-9673(97)01157-0.
 28. Cech, N. B., & Enke, C. G. "Practical Implications of Some Recent Studies in Electrospray Ionization Fundamentals." *Mass Spectrometry Reviews*, 2001, 20(6), pp. 362–387. DOI: 10.1002/mas.10008.
 29. Kind, T., & Fiehn, O. "Advances in Structure Elucidation of Small Molecules Using Mass Spectrometry." *Bioanalytical Reviews*, 2010, 2, pp. 23–60. DOI: 10.1007/s12566-010-0015-5.
 30. Robb, D. B., Covey, T. R., & Bruins, A. P. "Atmospheric Pressure Photoionization: An Ionization Method for Liquid Chromatography-Mass

- Spectrometry." *Analytical Chemistry*, 2000, 72(15), pp. 3653–3659. DOI: 10.1021/ac991463x.
31. Zhou, X., Li, S., & Ouyang, Z. "Miniature Mass Spectrometers for On-Site Chemical Analysis." *2023 IEEE 36th International Vacuum Nanoelectronics Conference (IVNC)*, 2023, Cambridge, MA, USA, pp. 157–159. DOI: 10.1109/IVNC57695.2023.10189017.
 32. Xu, W., Manicke, N. E., Cooks, G. R., & Ouyang, Z. "Miniaturization of Mass Spectrometry Analysis Systems." *Journal of the Association for Laboratory Automation*, 2010, 15(6), pp. 433–439. DOI: 10.1016/j.jala.2010.06.004.
 33. Le Gac, S., & van den Berg, A. (Eds.). *Miniaturization and Mass Spectrometry*. Royal Society of Chemistry, 2008. DOI: 10.1039/9781847558947.
 34. Syms, R. R. A. "Status and Future Trends of the Miniaturization of Mass Spectrometry." *2015 28th IEEE International Conference on Micro Electro Mechanical Systems (MEMS)*, 2015. DOI: 10.1109/memsys.2015.7050904.
 35. He Wang; Jiangjiang Liu; R. Graham Cooks; Zheng Ouyang. (2010). Paper Spray for Direct Analysis of Complex Mixtures Using Mass Spectrometry, 49(5), 877–880. doi:10.1002/anie.200906314
 36. Carmany, Daniel O.; Mach, Phillip M.; Rizzo, Gabrielle M.; Dhummakupt, Elizabeth S.; McBride, Ethan M.; Sekowski, Jennifer W.; Benton, Bernard; Demond, Paul S.; Busch, Michael W.; Glaros, Trevor. (2018). On-substrate Enzymatic Reaction to Determine Acetylcholinesterase Activity in Whole Blood by Paper Spray Mass Spectrometry. *Journal of The American Society for Mass Spectrometry*. doi:10.1007/s13361-018-2072-1
 37. Wleklinski, Michael; Li, Yafeng; Bag, Soumabha; Sarkar, Depanjan; Narayanan, Rahul; Pradeep, T.; Cooks, R. Graham . (2015). Zero Volt Paper Spray Ionization and Its Mechanism. *Analytical Chemistry*, 87(13), 6786–6793. doi:10.1021/acs.analchem.5b012
 38. Yan, Xin; Augusti, Rodinei; Li, Xin; Cooks, R. Graham . (2013). Chemical Reactivity Assessment Using Reactive Paper Spray Ionization Mass Spectrometry: The Katritzky Reaction. *ChemPlusChem*, 78(9), 1142–1148.

doi:10.1002/cplu.201300172

39. Rydberg, M., Bruening, M. L., & Manicke, N. E. "Paper Spray Mass Spectrometry with On-Paper Electrokinetic Manipulations: Part-Per-Trillion Detection of Per/Polyfluoroalkyl Substances in Water and Opioids in Urine." *Angewandte Chemie International Edition*, vol. 63, no. 25, 2024, pp. e202401729. Published May 21, 2024. Available in PMC: Aug 24, 2024. doi: 10.1002/anie.202401729. PMCID: PMC11344455.
40. Li, Linfan; Chen, Tsung-Chi; Ren, Yue; Hendricks, Paul I.; Cooks, R. Graham; Ouyang, Zheng . (2014). Mini 12, Miniature Mass Spectrometer for Clinical and Other Applications—Introduction and Characterization. *Analytical Chemistry*, 86(6), 2909–2916. doi:10.1021/ac403766c
41. Salentijn, Gert IJ.; Permentier, Hjalmar P.; Verpoorte, Elisabeth . (2014). 3D-Printed Paper Spray Ionization Cartridge with Fast Wetting and Continuous Solvent Supply Features. *Analytical Chemistry*, 86(23), 11657–11665. doi:10.1021/ac502785j
42. Cody, Robert B.; Laramée, James A.; Durst, H. Dupont. (2005). Versatile New Ion Source for the Analysis of Materials in Open Air under Ambient Conditions. *Analytical Chemistry*, 77(8), 2297–2302. doi:10.1021/ac050162j
43. Takats, Z.. (2004). Mass Spectrometry Sampling Under Ambient Conditions with Desorption Electrospray Ionization. *Science*, 306(5695), 471–473. doi:10.1126/science.1104404
44. Ifa, D. R.; Gumaelius, L. M.; Eberlin, L. S.; Manicke, N. E.; Cooks, R. G. . (2007). Forensic analysis of inks by imaging desorption electrospray ionization (DESI) mass spectrometry. *The Analyst*, 132(5), 461–. doi:10.1039/B700236J
45. Keil, Adam; Talaty, Nari; Janfelt, Christian; Noll, Robert J.; Gao, Liang; Ouyang, Zheng; Cooks, R. Graham. (2007). Ambient Mass Spectrometry with a Handheld Mass Spectrometer at High Pressure. *Analytical Chemistry*, 79(20), 7734–7739. doi:10.1021/ac071114x
46. Chen, Chien-Hsun; Lin, Ziqing; Tian, Ran; Shi, Riyi; Cooks, R. Graham; Ouyang, Zheng . (2015). Real-time Sample Analysis using Sampling Probe and

- Miniature Mass Spectrometer. *Analytical Chemistry*, 150803161050000–. doi:10.1021/acs.analchem.5b019
47. Wiley, Joshua S.; Shelley, Jacob T.; Cooks, R. Graham. (2013). Handheld Low-Temperature Plasma Probe for Portable “Point-and-Shoot” Ambient Ionization Mass Spectrometry. *Analytical Chemistry*, 85(14), 6545–6552. doi:10.1021/ac4013286
 48. Na Na; Mengxia Zhao; Sichun Zhang; Chengdui Yang; Xinrong Zhang. (2007). Development of a Dielectric Barrier Discharge Ion Source for Ambient Mass Spectrometry, 18(10), 1859–1862. doi:10.1016/j.jasms.2007.07.02
 49. Jorge A Diaz; Clayton F Giese; W.Ronald Gentry. (2001). Sub-miniature ExB sector-field mass spectrometer, 12(6), 619–632. doi:10.1016/s1044-0305(01)00245-8
 50. Chen, Evan X.; Russell, Zachary E.; Amsden, Jason J.; Wolter, Scott D.; Danell, Ryan M.; Parker, Charles B.; Stoner, Brian R.; Gehm, Michael E.; Glass, Jeffrey T.; Brady, David J. (2015). Order of Magnitude Signal Gain in Magnetic Sector Mass Spectrometry Via Aperture Coding. *Journal of the American Society for Mass Spectrometry*, 26(9), 1633–1640. doi:10.1007/s13361-015-1178-y
 51. Riedo, A.; Bieler, A.; Neuland, M.; Tulej, M.; Wurz, P. (2013). Performance evaluation of a miniature laser ablation time-of-flight mass spectrometer designed for in situ investigations in planetary space research. *Journal of Mass Spectrometry*, 48(1), 1–15. doi:10.1002/jms.3104
 52. Neuland, M.B.; Meyer, S.; Mezger, K.; Riedo, A.; Tulej, M.; Wurz, P. . (2014). Probing the Allende meteorite with a miniature laser-ablation mass analyser for space application. *Planetary and Space Science*, 101(), 196–209. doi:10.1016/j.pss.2014.03.009
 53. Malcolm, Andrew; Wright, Steven; Syms, Richard R. A.; Dash, Neil; Schwab, Marc-André; Finlay, Alan. (2010). Miniature Mass Spectrometer Systems Based on a Microengineered Quadrupole Filter. *Analytical Chemistry*, 82(5), 1751–1758. doi:10.1021/ac902349k

54. Wright, Steven; Malcolm, Andrew; Wright, Christopher; O'Prey, Shane; Crichton, Edward; Dash, Neil; Moseley, Richard W.; Zaczek, Wojciech; Edwards, Peter; Fussell, Richard J.; Syms, Richard R. A. (2015). A Microelectromechanical Systems-Enabled, Miniature Triple Quadrupole Mass Spectrometer. *Analytical Chemistry*, 87(6), 3115–3122. doi:10.1021/acs.analchem.5b003
55. Tian, Yuan; Higgs, Jessica; Li, Ailin; Barney, Brandon; Austin, Daniel E. (2014). How far can ion trap miniaturization go? Parameter scaling and space-charge limits for very small cylindrical ion traps. *Journal of Mass Spectrometry*, 49(3), 233–240. doi:10.1002/jms.3343
56. Zhu, Zhiqiang; Xiong, Caiqiao; Xu, Gaoping; Liu, Hao; Zhou, Xiaoyu; Chen, Rui; Peng, Wen-Ping; Nie, Zongxiu. (2011). Characterization of bioparticles using a miniature cylindrical ion trap mass spectrometer operated at rough vacuum. *The Analyst*, 136(7), 1305–. doi:10.1039/c0an00911c
57. Ziqing Lin, Lei Tan, Sandilya Garimella et al (2014). Characterization of a DAPI-RIT-DAPI System for Gas-Phase Ion/Molecule and Ion/Ion Reactions, 25(1), 48–56. doi:10.1007/s13361-013-0757-z
58. Yu Xiao, Yanqiu Chu, Xing Ling et al (2013). Multiple Mass Analysis Using an Ion Trap Array (ITA) Mass Analyzer, 24(9), 1420–1427. doi:10.1007/s13361-013-0679-9
59. Xu, Wei; Li, Linfan; Zhou, Xiaoyu; Ouyang, Zheng. (2014). Ion Sponge: A 3-Dimensional Array of Quadrupole Ion Traps for Trapping and Mass-Selectively Processing Ions in Gas Phase. *Analytical Chemistry*, 86(9), 4102–4109. doi:10.1021/ac5008046
60. Gao, Liang; Cooks, R. Graham; Ouyang, Zheng. (2008). Breaking the Pumping Speed Barrier in Mass Spectrometry: Discontinuous Atmospheric Pressure Interface. *Analytical Chemistry*, 80(11), 4026–4032. doi:10.1021/ac800014v
61. Chen, Chien-Hsun; Chen, Tsung-Chi; Zhou, Xiaoyu; Kline-Schoder, Robert; Sorensen, Paul; Cooks, R. Graham; Ouyang, Zheng. (2015). Design of Portable Mass Spectrometers with Handheld Probes: Aspects of the Sampling and

- Miniature Pumping Systems. *Journal of The American Society for Mass Spectrometry*, 26(2), 240–247. doi:10.1007/s13361-014-1026-5
62. Janfelt, C., Graesboll, R., & Lauritsen, F. R. (2008). Characterization and optimization of membrane inlets for a miniature ion trap mass spectrometer operating at a high background pressure of humid air. *International Journal of Mass Spectrometry*, 276, 17–23. <https://doi.org/10.1016/j.ijms.2008.06.019>
63. Wei, Yongzheng; Bian, Cunjuan; Ouyang, Zheng; Xu, Wei. (2015). A pulsed pinhole atmospheric pressure interface for simplified mass spectrometry instrumentation with enhanced sensitivity. *Rapid Communications in Mass Spectrometry*, 29(8), 701–706. doi:10.1002/rcm.7140
64. ZHU, Hui; ZHAO, Gao-Sheng; XU, Li; PENG, Zhen; FENG, Biao; DONG, Jun-Guo; CHENG, Ping; ZHOU, Zhen . (2018). Development of a SIMION-Simulated Ion Funnel Tube for Proton Transfer Reaction Mass Spectrometry. *Chinese Journal of Analytical Chemistry*, 46(8), e1868–e1873. doi:10.1016/S1872-2040(18)61101-6
65. Jorge A. Diaz; Clayton F. Giese; W. Ronald Gentry. (2001). Portable double-focusing mass-spectrometer system for field gas monitoring, 5(3), 156–167. doi:10.1002/fact.1016
66. Waters Corporation. Waters SQ Detector 2: Product Description and Specifications.
[Online]. Available: <https://www.waters.com/nextgen/en/products/mass-spectrometry/mass-spectrometry-systems/sq-detector-2.html>. Accessed: Sep 2024.
67. MassTech, Inc. MT Explorer 50: Product Specifications. [Online]. Available: <https://www.cbrnetechindex.com/p/3956/MassTech/MT-Explorer-50>. Accessed: Oct 2024.
68. MassTech, Inc. MT Explorer 50: User Manual and Data Sheet. [Online]. Available: <https://www.cbrnetechindex.com/SupportDocuments/2384e9c9-bf11-4319-bfce-4daee8ed8f1dMassTech-Explorer%2050.pdf>. Accessed: Oct 2024.

- 69.OI Analytical. IonCam Technical Specifications. [Online]. Available: <https://cbmnetechindex.com/p/3655/OI-Analytical/IonCAM>. Accessed: Nov 2024.
- 70.Torion Technologies (PerkinElmer). Guardion-7 Technical Specifications. [Online]. Available: <https://www.cbmnetechindex.com/p/3565/Torion-Technologies-Inc/Guardion-7>. Accessed: Nov 2024.
- 71.908 Devices. M908 Overview. [Online]. Available: <https://908devices.com/products/mx908/>. Accessed: Nov 2024.
- 72.908 Devices. M908 Technical Specifications. [Online]. Available: https://908devices.com/wp-content/uploads/2017/04/SpecSheet-908_2016_v3.pdf. Accessed: Nov 2024.
- 73.Liang Gao, Andy Sugiarto, Jason D. Harper, R. Graham Cooks, Zheng Ouyang. Design and Characterization of a Multisource Hand-Held Tandem Mass Spectrometer. *Analytical Chemistry*, Vol. 80, No. 19, October 1, 2008. pp. 7198–7205. DOI: 10.1021/ac801275x.
- 74.Purdue University, Aston Laboratory. Laboratory Developments in Miniature Mass Spectrometry: Posters and Innovations. [Online]. Available: <https://aston.chem.purdue.edu/poster.html>. Accessed: Dec 2024.
- 75.Purdue University, Aston Laboratory. Current Instruments in Miniature Mass Spectrometry. [Online]. Available: https://aston.chem.purdue.edu/Instruments/instruments_current.html. Accessed: Dec 2024.
- 76.Lucas J. Szalwinski;R. Graham Cooks;. (2021). Complex mixture analysis by two-dimensional mass spectrometry using a miniature ion trap. *Talanta Open*. doi:10.1016/j.talo.2020.100028
- 77.Espy, Ryan D.; Manicke, Nicholas E.; Ouyang, Zheng; Cooks, R. Graham . (2012). *Rapid analysis of whole blood by paper spray mass spectrometry for point-of-care therapeutic drug monitoring*. *The Analyst*, 137(10), 2344–. doi:10.1039/c2an35082c
- 78.Purdue University, Aston Laboratory. Applications of Miniature Mass

Spectrometry. [Online]. Available:

<https://aston.chem.purdue.edu/applications.html>. Accessed: Dec 2024.

79. Ecelberger SA, Cornish TJ, Collins BF, Lewis DL, Bryden WA. Suitcase ToF: A Man-Portable Time-of-Flight Mass Spectrometer. *Johns Hopkins Apl Technical Digest*. 2004;25:14–19.
80. Hendricks, P. I., et al. "Autonomous in Situ Analysis and Real-Time Chemical Detection Using a Backpack Miniature Mass Spectrometer: Concept, Instrumentation Development, and Performance." *Analytical Chemistry*, vol. 86, no. 6, 2014, pp. 2900–2908.
81. Snyder, D. T., et al. "Portable Mass Spectrometry: Recent Advances and Future Directions." *Analytical Chemistry*, vol. 88, no. 2, 2016, pp. 744–762.
82. Ouyang, Z., and R. G. Cooks. "Miniature Mass Spectrometers." *Annual Review of Analytical Chemistry*, vol. 2, 2009, pp. 187–214.
83. Cooks, R. G., et al. "Beyond the Laboratory: Miniature Mass Spectrometers for Field Analysis." *Analytical Chemistry*, vol. 88, no. 1, 2016, pp. 328–349.
84. Li J, Zhang Z, Rosenzweig J, Wang YY "Development and Applications of Miniaturized Mass Spectrometers." *Mass Spectrometry Reviews*, vol. 32, no. 5, 2013, pp. 307–339.