

© Коллектив авторов, 2013  
УДК 543.51

Э.Д. Вирюс, А.В. Иванов, Б.П. Лузянин, А.А. Пальцын, А.А. Кубатиев

## Масс-спектрометрия в биологии и медицине XXI века

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии» Российской Академии медицинских наук, Москва, 125315, ул. Балтийская, 8

*Эта статья для тех, кто впервые сталкивается с масс-спектрометрией в аналитической практике, но по понятным причинам не хотят относиться к масс-спектрометрам, как к «черным ящикам». В статье упоминаются все масс-анализаторы, нашедшие применение в аналитической практике. Огромная потребность аналитической практики в высокочувствительных и селективных способах детектирования стимулировала привлечение разнообразных масс-анализаторов масс-спектрометрическими лабораториями. Выбор масс-анализатора определяется концентрациями аналитов, требованиями к пределам детектирования и составом анализируемой матрицы.*

**Ключевые слова:** масс-спектрометрия, масс-анализаторы, квадрупольная масс-спектрометрия, орбитальная ионная ловушка, время-пролетная масс-спектрометрия

E.D. Virus, A.V. Ivanov, B.P. Luzyanin<sup>1</sup>, A.A. Paltsyn, A.A. Kubatiev<sup>1</sup>

## Mass-spectrometry in biology and medicine of XXI Century

Institute of General Pathology and Pathophysiology, RAMS, 8, Baltiyskaya str., 125315, Moscow, Russia

*This article for those who faces for the first time with mass spectrometry, but for obvious reasons they don't want to refer to mass spectrometers as to «black boxes». In this article all mass spectrometers which are used in analytical practice are mentioned. The huge need of analytical practice for very sensitive and selective methods of detection have stimulated the attraction of various mass analyzers by mass spectral laboratories. The concentration of analytes, requirements for limit of detection and sample content define the choice of the device.*

**Key words:** mass spectrometry, mass analyzers, ion trap mass spectrometry, quadrupole mass spectrometry, orbitrap, time-of-flight mass spectrometry

### Квадрупольный масс-спектрометр

Самым распространенным масс-спектрометрическим методом в аналитической химии все еще остается газовая хроматография и ВЭЖХ с масс-спектрометрическим анализатором.

Квадрупольный масс-анализатор был сконструирован Вольфгангом Паулем в 1953 г. [17]. Этот масс-анализатор стал результатом его теоретических и экспериментальных исследований по удерживанию и разделению ионов в двухмерных и трехмерных квадрупольных электрических полях. В 1989 г. ему была присуждена нобелевская премия за разработку квадрупольной ионной ловушки [16]. Хотя для первых квадрупольных масс-анализаторов было характерно низкое разрешение и небольшой диапазон сканирования, они стали широко применяться в масс-спектрометрических лабораториях благодаря своей высокой скорости сканирования. [6]. У современных квадрупольных масс-анализаторов диапазон

сканирования составляет 4000  $m/z$  и является своего рода золотым стандартом в жидкостной хромато-масс-спектрометрии. Квадрупольные масс-анализаторы обладают следующими достоинствами:

- 1) высокая пропускная способность ионов;
- 2) небольшой вес (они очень компактны и стоят относительно недорого);
- 3) низкое ускоряющее напряжение;
- 4) относительно высокая скорость сканирования, так как осуществляется быстрое изменение электрических потенциалов.

Линейный квадрупольный масс-анализатор состоит из четырех параллельных гиперболических или цилиндрических электродов, вытянутых вдоль оси  $z$ . Собранные вместе они образуют конфигурацию с прямоугольным сечением ( $xy$ -плоскость, рис. 1). К попарно соединенным противостоящим электродам прикладывается потенциал, имеющий постоянную и переменную составляющую. Благодаря ускоряющему напряжению ионы оказываются в квадруполье, где под действием осциллирующего поля, создаваемого электродами, они начинают колебаться вдоль оси  $x$  и  $y$  (рис. 2). При этом направление движения ионов

Для корреспонденции: Вирюс Эдуард Даниэлевич, канд. хим. наук, вед. науч. сотр., лаб. функциональной протеомики и метабомики ФГБУ «НИИОПП» РАМН. E-mail: edwardvirus@yandex.ru

вдоль оси  $z$  не меняется. При этом значительно меняется амплитуда их колебаний. Амплитуда колебаний ионов будет зависеть от  $m/z$  ионов и потенциалов на электродах. Ионы, чьи амплитуды достигают высоких значений, нейтрализуются при столкновениях с электродами. В таких случаях говорят, что траектории таких ионов неустойчивы. Ионы с устойчивыми траекториями проходят через весь квадруполь и долетают до детектора. Для того, чтобы ионы с определенной  $m/z$  имели стабильную траекторию задают фиксированное соотношение постоянной и переменной составляющей потенциала. Управление потенциалами позволяет получать полный масс-спектр или детектировать отдельный ион.

Таким образом, разделение основано на различии в стабильности траекторий движения заряженных частиц в осциллирующем электрическом поле. До настоящего времени газовая хроматография — квадрупольная масс-спектрометрия является самым распространенным методом в аналитических лабораториях. Тем не менее, недостатки квадрупольных масс-спектрометров (низкое разрешение и точность определения масс) стимулировали исследователей к поиску альтернативных масс-спектрометрических методов.

### Квадрупольная ионная ловушка

Разновидностью квадрупольных масс-спектрометров являются масс-спектрометры с ионной ловушкой. Масс-спектрометрия с квадрупольной ионной ловушкой была разработана Паулем в 1953 г., хотя ее аналитический потенциал начали использовать в полной мере только с середины 80-х годов прошлого века. Первые масс-спектрометры с квадрупольной ионной ловушкой предлагались только в сочетании с газовыми хроматографами. В первых коммерческих ионных ловушках электронная ионизация осуществлялась в самой ловушке. Газ-носитель из хроматографа также поступал непосредственно в ионную ловушку. Позже стали доступны внешние источники ионов. Было разработано большое число способов ионизации для ионных ловушек. В последнее время они получили большое распространение в медицине [1—4]. У современных квадрупольных ионных ловушек диапазон сканирования достигает 3000  $m/z$ . Однако относительно высокое разрешение может достигаться при низкой скорости сканирования на узком диапазоне масс детектируемых ионов (в англоязычной литературе этот режим сканирования известен как «*zoom scan*»). Самым важным достоинством квадрупольных ионных ловушек — это возможность проводить эксперименты с применением метода tandemной масс-спектрометрии. Метод tandemной во времени масс-спектрометрии, осуществляемый в квадрупольных ионных ловушках, позволяет эффективно проводить MS<sup>n</sup> эксперименты, т.е. выпол-

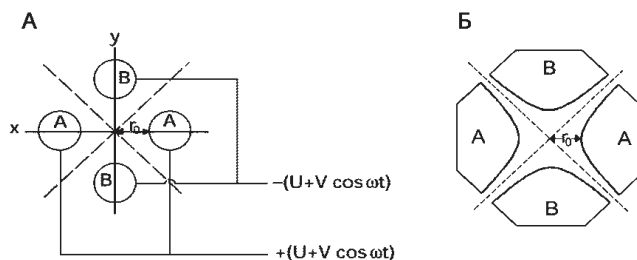


Рис. 1. Поперечное сечение квадруполя: А — для цилиндрического приближения; Б — для гиперболического профиля стержней. Электрическое поле равно нулю вдоль пунктирных линий, т.е. вдоль асимптот на рис. Б [6].

нить несколько стадий изолирования, фрагментирования и разделения ионов. Квадрупольная ионная ловушка состоит из двух концевых электродов, имеющих полугиперболическую форму, и одного кольцевого электрода, условно похожего на два электрода в линейном квадрупольном масс-анализаторе (рис. 3). Таким образом, поперечное сечение квадрупольной ионной ловушки напоминает вход в линейный квадрупольный масс-анализатор (рис. 2Б). Однако угол между асимптотами, охватывающими кольцевой электрод, равен 70,5° вместо 90°. К концевым электродам и кольцевому электроду прикладывается потенциал постоянного тока и радиочастотный потенциал соответственно. Таким образом, внутри квадрупольной ионной ловушки создается трехмерное радиочастотное квадрупольное поле для удерживания ионов в строго определенном объеме. Принцип работы квадрупольной ионной ловушки основан на том, чтобы создать такое радиочастотное квадрупольное поле, при котором ионы с заданным  $m/z$  или заданным диапазоном  $m/z$  приобретали стабильные траектории. В это же время «нежелательные» ионы, приобретая нестабильные траектории, удаляются из ловушки в аксиальном направлении. Вначале все ионы, имеющие  $m/z$ , представляющие интерес для исследователя, удерживаются в ловушке (ионы могут быть получены как внутри, так и вне ловушки). Затем прикладывается возрастающее радио-

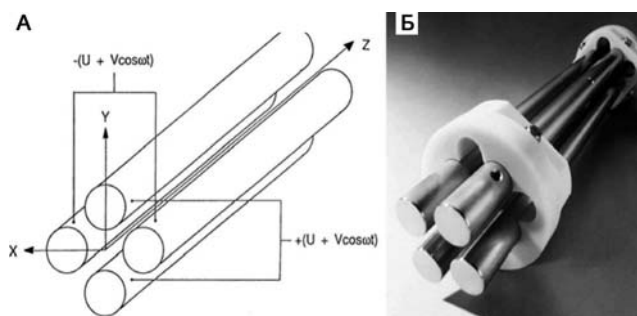


Рис. 2. Схема (А) и фотография (Б) линейного квадрупольного масс-анализатора [6].

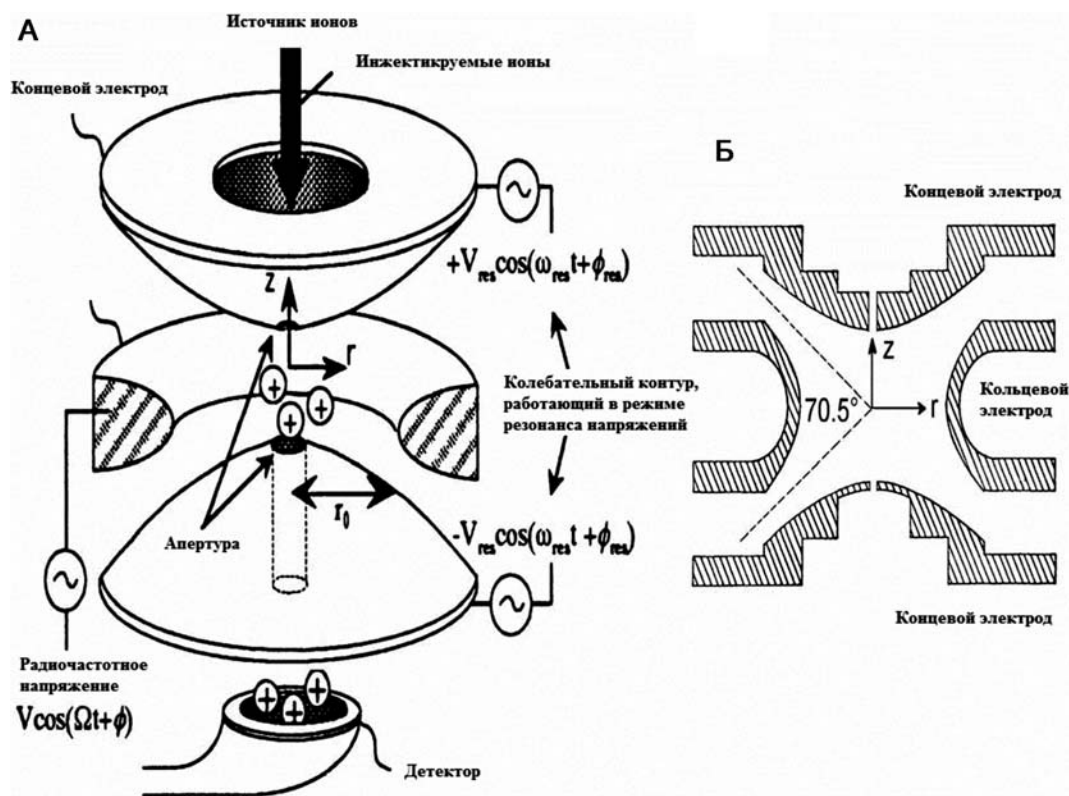


Рис. 3. Схема квадрупольной ионной ловушки: А — квадрупольная ловушка с внешним источником ионов; Б — поперечное сечение квадрупольное ионной ловушки.

частотное напряжение к кольцевому электроду (концевые электроды в это время заземлены), вызывая последовательное удаление ионов в порядке увеличения их  $m/z$  через отверстие в одном из концевых электродов. За этим отверстием находится электронный умножитель, где ионы детектируются [13].

Дополнительно к эффективному способу сканирования масс-спектрометры с квадрупольной ионной ловушкой позволяют проводить эксперименты методом тандемной масс-спектрометрии. Вместе с селективным удалением ионов из ловушки возможно удерживание интересующего исследователя иона-предшественника (родительский ион), его резонансное возбуждение и диссоциация, индуцированная соударениями, в той же ловушке. Это необходимо для получения фрагментных ионов предварительно изолированного иона. В результате получаются масс-спектры, сравнимые с масс-спектрами, получаемыми с использованием тройных квадрупольных масс-анализаторов. Более того, полученные фрагментные ионы в ходе данных экспериментов, могут в дальнейшем быть изолированы и инициирована их последующая фрагментация. Подобные эксперименты могут быть очень полезными при необходимости установления структуры определяемых веществ. Кроме того, метод тан-

демной масс-спектрометрии с использованием квадрупольной ионной ловушки применим для детектирования ультрамалых количеств определяемых веществ. Это возможно благодаря высокой селективности и чувствительности метода (несколько нанограм в миллилитре мочи). Тем не менее, квадрупольная ионная ловушка имеет существенный недостаток, связанный с эффектом «пространственного заряда».

В качестве альтернативы трехмерной ловушке Пауля были предложены линейные (двумерные) ионные ловушки, которые демонстрируют очень высокую чувствительность [10]. Основные компоненты масс-анализатора с линейной ионной ловушкой идентичны обычному квадрупольному масс-анализатору, за исключением линз, находящихся на каждом конце электродов (рис. 4). Траектория движения ионов в радиальном направлении определяется квадрупольным полем, а удерживание их в аксиальном направлении обеспечивается электрическим полем на входе и выходе из масс-анализатора. Таким образом, ионы могут удерживаться несколько сот миллисекунд в ионной ловушке.

Масс-селективный выброс ионов возможен как в аксиальном, так и в радиальном направлении. Это большое преимущество линейных квадрупольных

ионных ловушек над трехмерными ловушками Пауля, когда речь идет о создании гибридных масс-спектрометров. Кроме того, благодаря высокой емкости, эффект «пространственного заряда» у линейных ионных ловушек наблюдается реже, чем у ловушек Пауля. Безусловно, это также сказывается и на чувствительности линейных ионных ловушек. Она выше, чем у ловушек Пауля.

В последнее время линейная ионная ловушка все чаще используется как внешний «концентратор ионов» в гибридных масс-спектрометрах (линейная ионная ловушка — времяпролетный масс-спектрометр, линейная ловушка — ионно-циклотронный резонанс, линейная ионная ловушка — квадрупольный масс-спектрометр, линейная ионная ловушка — орбитальная ионная ловушка). Замена третьего квадрупольной линейной ионной ловушкой приводит к увеличению чувствительности масс-спектрометра. В современных линейных ионных ловушках осуществимо аксиальное и радиальное возбуждение ионов, а также проведение МС/МС экспериментов.

### Тройной квадрупольный масс-спектрометр

Первый коммерчески доступный тройной квадрупольный масс-спектрометр появился в 1978 г. [20]. Сегодня тройной квадрупольный масс-спектрометр стал золотым стандартом в аналитических лабораториях, применяющих масс-спектрометрические методы (рис. 5). Это особо ощутимо, когда речь идет о проведении количественных анализов.

Тройной квадрупольный масс-спектрометр идеально подходит для проведения МС/МС экспериментов. Первый квадруполь Q1 обладает всеми возможностями квадрупольного масс-анализатора, второй квадруполь служит камерой соударений для проведения экспериментов с диссоциацией, индуцированной соударениями (ДИС). Третий квадруполь, как и первый, обладает всеми функциями квадрупольного масс-анализатора. Очень часто, при использовании тройных квадрупольных масс-спектрометров, отдельно выбранные ионы направляют из Q1 в Q2, где происходят их диссоциация, индуцированная соударениями с атомами азота или аргона (давление в камере соударений составляет обычно 0,1—0,3 Па). Тщательная оптимизация всех параметров масс-анализатора позволяет значительно повысить эффективность ДИС. Когда нет необходимости в проведении МС/МС экспериментов, квадруполь Q1 или Q3 могут работать в режиме полного сканирования. В этом случае один из квадруполей выполняет функцию «фокусирующей линзы», т.е. прибор превращается в обычный квадрупольный масс-спектрометр. На первый взгляд, не имеет значения, какой квадруполь (Q1 или Q3) будет работать в режиме полного сканирования. Однако при примене-

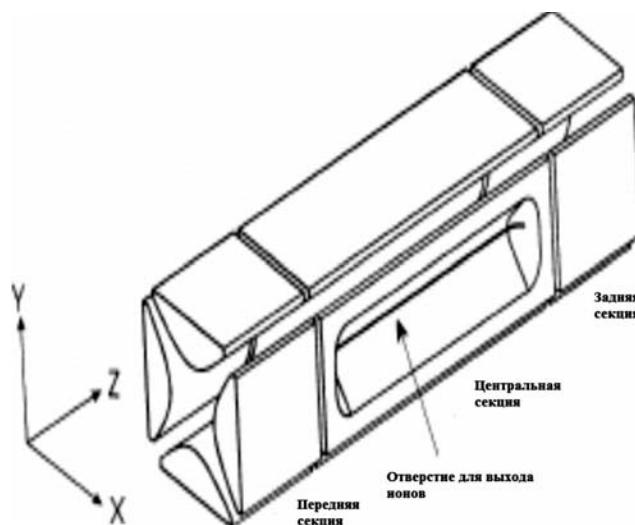


Рис. 4. Схема линейной ионной ловушки [10].

нии электронной ионизации работа квадруполь Q3 в режиме полного сканирования предпочтительна. Другими словами, в этом случае размеры источника ионов условно увеличиваются до входа в квадруполь Q3. Это приводит к тому, что фрагментные ионы образуются в большом количестве из-за роста числа столкновений. При использовании «мягких» способов ионизации этот эффект не наблюдается. В масс-спектрометрах с тройными квадрупольными масс-анализаторами квадруполь Q1 и Q3 могут работать независимо друг от друга. Это позволяет осуществлять МС/МС эксперименты, присущи только масс-спектрометрам с тройными квадрупольными. Возможные МС/МС эксперименты с применением масс-спектрометров с тройными квадрупольными приведены в таблице. Возможные режимы сканирования демонстрируют большую гибкость, так необходимую при многокомпонентном детектировании ксе-

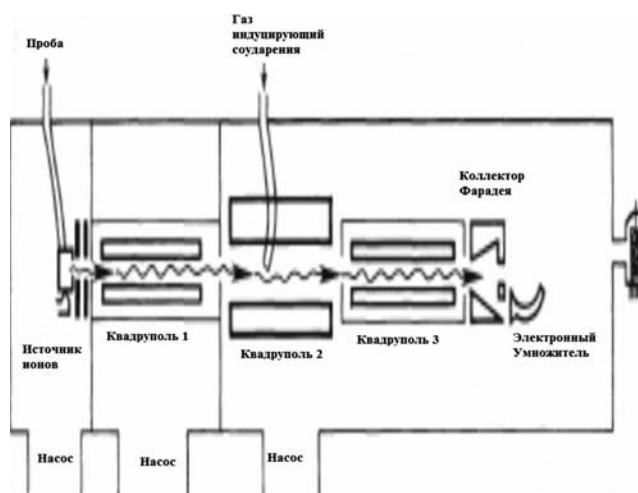


Рис. 5. Схема тройного квадрупольного масс-спектрометра [20].

Режимы сканирования масс-спектрометров с тройными квадруполями

Детектируемые ионы	Функции Q1	Функции Q2	Функции Q3
Детектируются продукты диссоциации ионов с $m/z$ $m1$	Не сканирует, функционирует как масс-фильтр, пропуская только ион с $m/z$ $m1$	В Q2 происходит диссоциация, индуцированная соударениями во всех трех случаях	Сканирует все $m/z$ от $m0$ до $m1$ с единичным разрешением
Детектируется только один (в идеале) продукт диссоциации ионов с любой $m/z$ , принадлежащему заданному диапазону	Сканирует все $m/z$ от $m2$ до интересующего исследователя $m3$ с единичным разрешением		Не сканирует, функционирует как масс-фильтр, пропуская только ионы с $m/z$ $m2$
Детектирует нейтральную потерю, равную $\delta m$	Сканирует желаемый диапазон $m/z$		Сканирует желаемый диапазон $m/z$ со сдвигом $\delta m$ в сторону низких $m/z$

нобиотиков и количественном анализе. Эти возможности также используются в метаболомике и протеомике.

В настоящее время применение ВЭЖХ-МС в биоаналитических исследованиях в основном ориентировано на использование ВЭЖХ-МС/МС систем. В этом случае определяют известные вещества или их метаболиты, детектируя характеристичный продукт ДИС иона, принадлежащего определяемому веществу. Таким образом, достигается рекордная чувствительность. Однако данный подход имеет существенное ограничение, связанное с числом детектируемых веществ (оно лимитировано несколькими десятками соединений).

### Магнитный секторный масс-анализатор с двойной фокусировкой

Разработанный в 1934 г. Герцогом [14] секторный масс-спектрометр первым «проторил» дорогу к аналитической химии. Развитие этого масс-анализатора не прекратилось до и после второй мировой войны. Были разработаны самые различные комбинации и геометрии этого масс-спектрометра. Интенсивное внедрение этих масс-спектрометров в масс-спектрометрические лаборатории продолжалось до 50-х годов прошлого века. С этого времени они становятся все более доступными. Первые масс-спектрометры были очень сложные в обслуживании приборы. Однако с каждым

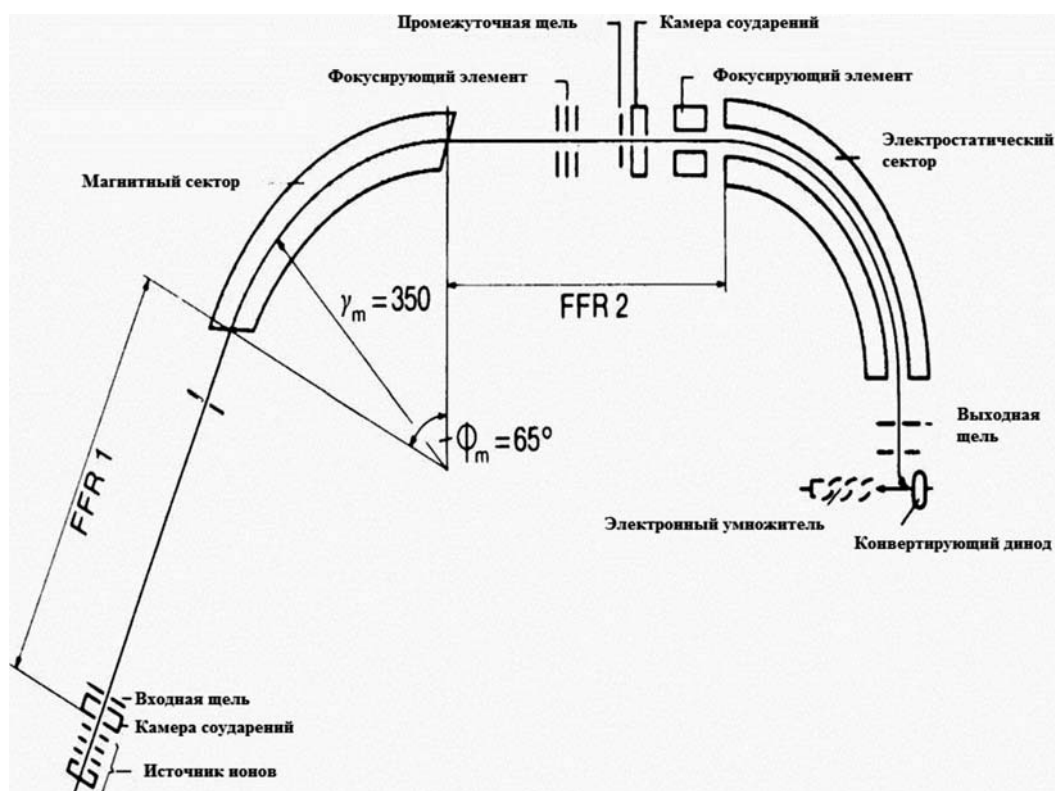


Рис. 6. Схема масс-спектрометра с двойной фокусировкой [14].

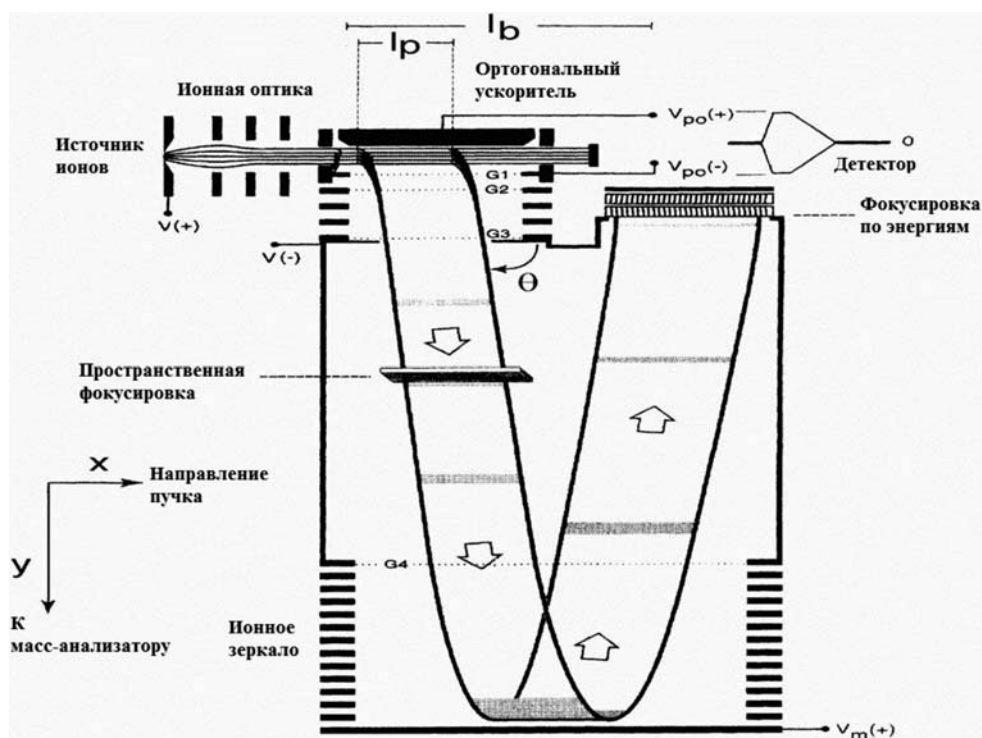


Рис. 7. Схема времяпролетного масс-спектрометра с ортогональным вводом [8].

годом повышалась их разрешающая способность. Первые приборы использовали магнитный сектор (символ Б). Позже появились масс-спектрометры с двойной фокусировкой, имеющие дополнительно электростатический сектор (символ Е), который сейчас является стандартным для таких масс-спектрометров. Современные магнитные секторные масс-спектрометры с двойной фокусировкой позволяют определять  $m/z$  с чрезвычайно высокой точностью (несколько миллионов долей) и детектировать ионы с высоким разрешением. В настоящее время они нередко встречаются в аналитической практике.

К слову, в допинговом контроле масс-спектрометры с двойной фокусировкой стали использовать с 1994 г. (Finnigan MAT 95). Их дебют состоялся на летних Олимпийских играх в Лос-Анжелесе. В упомянутых масс-спектрометрах реализована геометрия (ВЕ). Использование магнитного сектора в этих масс-спектрометрах позволяет разделять и фокусировать ионы в зависимости от их отношения импульса (он включает массу) к заряду. В то же время электрический сектор, работая вне зависимости от массы ионов, отклоняет их в зависимости от их кинетической энергии (рис. 6). Другими словами, такая конфигурация позволяет ионам, обладающим разной энергией (но одинаковой массой), достичь детектора одновременно. Двойная фокусировка пучка ионов (изначально они имеют общую массу, но разную кинетическую

энергию), реализованная в одном масс-спектрометре, позволяет достичь очень высокого разрешения (до 100 000). Вследствие этого сфокусированные пучки ионов могут проходить через узкие металлические щели практически без потери суммарного отклика [15]. Однако высокая стоимость и громоздкость масс-спектрометров с двойной фокусировкой является серьезным препятствием к их широкому распространению в аналитических лабораториях.

### Времяпролетный масс-анализатор

Возможность использовать корреляцию между массой ионов и их временем пролета через дрейфовую трубу определенной длины для расчета  $m/z$  (диапазон масс теоретически неограничен) была показана в 1946 г. Стефенсоном. Первый времяпролетный масс-спектрометр для аналитических целей был разработан в 1955 г. МакЛареном. Однако активный интерес исследователей к этому масс-спектрометру вернулся только в конце 80-х годов с революционным прогрессом в электронике и программном обеспечении [9]. Развитию времяпролетной масс-спектрометрии также способствовали импульсные методы ионизации, которые идеально ей подходят. Безусловно, разработка матрично-активированной лазерной десорбции/ионизации (МАЛДИ) стала отправной точкой широкого применения времяпролетных масс-спектрометров аналитиками. «Новые» приложе-

ния времяпролетной масс-спектрометрии относились чаще всего к природным и синтетическим полимерам [8]. Физические основы работы первых времяпролетных масс-спектрометров чрезвычайно просты. После ионизации молекул, образовавшимся ионам передается импульс, благодаря которому они получают ускорение и поступают во времяпролетную трубу (в ней отсутствует электрическое поле). Таким образом, «легкие» ионы пролетают трубу быстрее чем «тяжелые». Точное измерение времени пролета позволяет рассчитать  $m/z$ . Для самых первых времяпролетных масс-спектрометров было характерно низкое разрешение (меньше 1000) из-за отсутствия дополнительной фокусировки ионного пучка. В 1969 г. для повышения разрешения Мамыриным было предложено ионное зеркало, так называемый рефлектрон, представляющий собой серию кольцевых электродов [12]. Безусловно импульсный характер работы времяпролетного масс-анализатора осложняет его сочетание с непрерывными методами ионизации. Для решения этой проблемы Додоновым было предложено ортогонально «расчленить» ионный пучок, выходящий из источника с ионизацией электрораспылением [7]. Масс-спектрометры, в которых реализован данный подход называют времяпролетными масс-спектрометрами с ортогональным вводом. После ортогонального ускорения непрерывного ионного пучка анализируется заданный пакет ионов с высоким разрешением (больше 20 000 в современных приборах) и с высокой точностью масс (около  $10 \text{ млн}^{-1}$ ) (рис. 7). Основным достоинством времяпролетных масс-спектрометров с ортогональным вводом — это высокая чувствительность в режиме полного сканирования. Для выполнения МС-МС экспериментов создаются гибридные системы квадруполь-квадруполь-времяпролетный масс-анализатор [5]. Препятствием для широкого применения в аналитических лабораториях является только их стоимость.

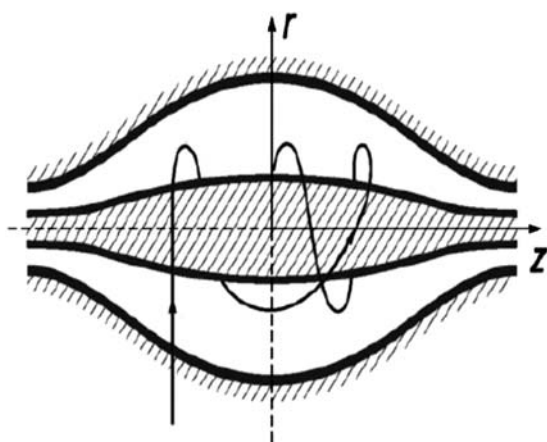


Рис. 8. Схема ячейки орбитальной ионной ловушки [11].

### Орбитальная ионная ловушка

Орбитальная ионная ловушка была разработана в 1999 г. Коммерчески доступной она стала в сочетании с линейной ионной ловушкой в 2005 г. Однако она быстро завоевала популярность в метаболомных исследованиях благодаря рекордному разрешению (от 100 000 до 200 000 в зависимости от конфигурации) [18].

Сердцем системы является аксиально-симметричный масс-анализатор. Он состоит из «веретенообразного» центрального электрода, окруженного парой внешних «колоколообразных» электродов (рис. 8). Принцип его работы основан на создании потенциального барьера, останавливающего ионы до того, как они достигнут центрального электрода. В результате, попадая в орбитальную ионную ловушку, ионы оказываются в статическом электрическом поле. Как показано на рис. 8, стабильные траектории ионов в орбитальной ионной ловушке представляют собой сочетание вращения ионов вокруг центрального аксиального электрода и гармонических осцилляций вдоль него. Частота  $\omega$  этих гармоник для осцилляций вдоль оси  $z$  зависит только от отношения массы к заряду  $m/q$  и искривления поля  $k$ :

$$\omega = \sqrt{\frac{q}{m}} \times k.$$

Регистрируется наведенный ток, полученный от осциллирующих ионов. Его частота равна частоте движения ионов, а амплитуда пропорциональна количеству ионов в орбитальной ионной ловушке. Прибегая к быстрому преобразованию Фурье наведенного тока получают частоты этих аксиальных осцилляций [11].

В последнее время аналитики изучают потенциал орбитальной ионной ловушки при обнаружении  $\beta_2$ -агонистов, веществ с антиэстрогенной активностью и других ксенобиотиков в биологических жидкостях [19].

Два года назад никто не предполагал, что протеомная масс-спектрометрия, использующая самые передовые и современные масс-анализаторы, будет активно применяться в клинической практике. Шесть лет назад они применялись только в самых «продвинутых» научно-исследовательских институтах. Сегодня сотни американских больниц оснащаются орбитальными ионными ловушками. Резко сокращается время между разработкой метода и его практического применения. На смену гонке идей и концепций пришла гонка активного внедрения. Говоря об инновации, мы должны помнить, что по определению это прежде всего активное приложение новых знаний в решении современных проблем страны и общества. Поэтому мы вправе считать масс-спектрометрию инновационным методом и причислить ей великое будущее.

## Список литературы

1. **Иванов А.В., Кудан П.В., Лузянин Б.П., Кубати-ев А.А.** Определение основных низкомолекулярных ами-нотиолов в плазме крови методом ВЭЖХ-МС // Пато-генез. — 2012. — Т. 10, №2. — С. 68–71.
2. **Иванов А.В., Лузянин Б.П., Кубатиев А.А.** Исполь-зование этилмалеимида для масс-спектрометрического детектирования фракций гомоцистеина в плазме крови. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. — 2011. — 9. — С. 256–259.
3. **Иванов А.В., Лузянин Б.П., Московцев А.А., Ротки-на А.С., Кубатиев А.А.** Определение содержания гомо-цистеина в плазме крови методом капиллярного электр-офореза с масс-спектрометрическим детектированием // Журнал аналитической химии. — 2011. — Т. 66. — С. 324–328.
4. **Иванов А.В., Московцев А.А., Лузянин Б.П., Ротки-на А.С., Кубатиев А.А.** Определение восстановленной фракции гомоцистеина в плазме крови с помощью ВЭЖХ-МС // Патологическая физиология и экспери-ментальная терапия. — 2011. — №2. — С. 55–60.
5. **Coles J., Guilhaus M.** Orthogonal acceleration — a new direction for TOFMS: fast sensitive mass analysis for continuous ion sources // Trends Anal. Chem. — 1993. — 12. — P. 203–213.
6. **Dawson P.H.** Quadrupole mass spectrometry and its applications. 1<sup>st</sup> ed. — Elsevier: New York, 1976.
7. **Dodonov A.F., Kozlovski V.A., Soulimenkov I.V., Raz-nikov V.V., Loboda A.V., Zhen Z., Horvath T., Wollnik H.** High-resolution electrospray ionization orthogonal-injection time-of-flight mass spectrometer // Eur. J. Mass Spectrom. — 2000. — 6. — P. 481–490.
8. **Guilhaus M.** Principles and instrumentation in TOF-MS. Physical and instrumental concepts // J. Mass Spectrom. — 1995. — 30. — P. 1519–1532.
9. **Guilhaus M.** The return of time-of-flight to analytical mass spectrometry // Adv. Mass Spectrom. — 1995. — 13. — P. 213–226.
10. **Hager J.W.** A new linear ion trap mass spectrometer // Rapid Commun. Mass Spectrom. — 2002. — 16. — P. 512–526.
11. **Makarov A.** Electrostatic axially harmonic orbital trapping: a high-performance technique of mass analysis // Anal. Chem. — 2000. — 72. — P. 1156–1162.
12. **Mamyrin B.A.** Time-of-flight mass spectrometry (concepts, achievements, and prospects) // Int. Jour. of Mass Spectr. — 2001. — 206, 3. — P. 251–266.
13. **March R.E., Hughes R.J.** Quadrupole storage mass spectrometry. — John Wiley & Sons: Chichester, 1989.
14. **Mattauch J., Herzog R.** Uber Einen Neuen Massens-pektrographen // Z. Phys. — 1934. — 89. — P. 786–795.
15. **Morrison J.D.** Ion focusing, mass analysis, and detec- tion, in Gaseous ion chemistry and mass spectrometry / Fut-rell J.H., Ed. — New York: John Wiley & Sons, 1986. — P. 107–125.
16. **Paul W.** Electromagnetic traps for charged and neut- ral particles, in Nobel Prize Lectures in Physics 1981–1990. — World Scientific Publishing: Singapore, 1993. — P. 601–622.
17. **Paul W., Steinwedel H.** A new mass spectrometer with- out magnetic field // Z. Naturforsch. — 1953. — 8A. — P. 448–450.
18. **Schanzer W., Geyer H., Fuscholler G., Halatche- va N., Kohler M., Parr M., Guddat S., Thomas A., Thevis M.** Mass spectrometric identification and characterization of a new long-term metabolite of metandienone in human urine // Rapid Commun. Mass Spectrom. — 2006. — 20. — P. 2252–2258.
19. **Virus E.D., Sobolevsky T.G., Rodchenkov G.M.** Intro- duction of HPLC/Orbitrap mass spectrometry as screening method for doping control // J. Mass Spectrom. — 2008. — 43. — P. 949–957.
20. **Yost R.A., Enke C.G.** Selected ion fragmentation with a tandem quadrupole mass spectrometer // J. Am. Chem. Soc. — 1978. — 100. — P. 2274–2275.

Поступила 12.09.13

## Сведения об авторах:

**Иванов Александр Владимирович**, науч. сотр. лаб. функциональной протеомики и метаболомики ФГБУ «НИИОПП» РАМН

**Лузянин Борис Петрович**, д-р хим. наук, проф., зав. лаб. функциональной протеомики и метаболомики ФГБУ «НИИОПП» РАМН

**Пальцын Александр Александрович**, проф., зав. лаб. регуляции репаративных процессов ФГБУ «НИИОПП» РАМН

**Кубатиев Аслан Амирханович**, д-р мед. наук, акад. РАМН, проф., дир. ФГБУ «НИИОПП» РАМН