



Нурисламова Т.В., Стенно Е.В., Недошитова А.В., Вейхман Г.А., Гилева К.О.,
Сухих Е.А., Николаева А.Е.

Валидация методики измерения массовых концентраций химических элементов в крови методом масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой

ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения»
Роспотребнадзора, 614045, Пермь, Россия

РЕЗЮМЕ

Введение. Усовершенствование методики определения количественного содержания потенциально опасных элементов в биосредах человека является актуальной прикладной задачей биомониторинга.

Цель. Валидация авторской методики МУК 4.1.3230–14 («Методика измерений массовых концентраций химических элементов в биосредах методом масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой») с расширением области применения и диапазона концентраций для определения в крови бериллия, кобальта, мышьяка, молибдена, кадмия, олова, сурьмы, свинца, не входящих в аттестованную область применения.

Материалы и методы. Измерения проводили с использованием масс-спектрометра Agilent 7900 с октопольной реакционно-столкновительной ячейкой (ORS). Подготовку проб крови осуществляли методом кислотного разложения при температуре плюс 90 °С в течение 80 мин до гомогенизации.

Результаты. Экспериментальным путём продемонстрирована линейность градуировочной зависимости, проведён расчёт лабораторных показателей правильности, точности, прецизионности. Установлены пределы обнаружения (LOD) для бериллия (0,0019 мкг/л), кобальта (0,00015 мкг/л), мышьяка (0,0003 мкг/л), молибдена (0,0006 мкг/л), кадмия (0,00015 мкг/л), олова (0,0006 мкг/л), сурьмы (0,00009 мкг/л), свинца (0,0003 мкг/л). Диапазон определения в крови составляет для бериллия 0,7–100 мкг/л, для кобальта 0,05–100 мкг/л, для мышьяка 0,1–1000 мкг/л, для молибдена 0,2–500 мкг/л, для кадмия 0,02–100 мкг/л, для олова 0,2–500 мкг/л, для сурьмы 0,03–100 мкг/л, для свинца 0,1–1500 мкг/л с погрешностью от 9 до 16%.

Ограничения исследования. Методика МУК 4.1.3230–14 ограничена определением в крови девяти элементов: ванадия, хрома, марганца, никеля, меди, цинка, селена, стронция, таллия. Требовалось доказать приемлемость методики для определения в крови бериллия, кобальта, мышьяка, молибдена, кадмия, олова, сурьмы и свинца.

Заключение. Подтверждена пригодность валидируемой методики для селективного измерения массовых концентраций бериллия, кобальта, молибдена, олова, сурьмы, кадмия, свинца, мышьяка в крови с приемлемыми аналитическими показателями одновременно с химическими элементами (ванадий, хром, марганец, никель, медь, цинк, селен, стронций, таллий), указанными в области применения методики МУК 4.1.3230–14.

Ключевые слова: валидация; методика измерений химических элементов в крови; масс-спектрометрия с индуктивно связанной плазмой

Соблюдение этических стандартов. Исследование не требует представления заключения комитета по биомедицинской этике.

Для цитирования: Нурисламова Т.В., Стенно Е.В., Недошитова А.В., Вейхман Г.А., Гилева К.О., Сухих Е.А., Николаева А.Е. Валидация методики измерения массовых концентраций химических элементов в крови методом масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой. *Гигиена и санитария*. 2025; 104(7): 930–935. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2025-104-7-930-935> <https://elibrary.ru/kaykjm>

Для корреспонденции: Стенно Елена Вячеславовна, e-mail: stenno@fcrisk.ru

Участие авторов: Нурисламова Т.В. — концепция и дизайн исследования; Стенно Е.В. — написание текста, редактирование; Недошитова А.В. — спектральный анализ проб; Вейхман Г.А. — статистическая обработка результатов, написание текста; Гилева К.О., Сухих Е.А., Николаева А.Е. — пробоподготовка, обработка результатов. Все соавторы — утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех её частей.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов в связи с публикацией данной статьи.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Поступила: 21.04.2025 / Поступила после доработки: 11.06.2025 / Принята к печати: 26.06.2025 / Опубликовано: 20.08.2025

Tatyana V. Nurislamova, Elena V. Stenno, Anna V. Nedoshitova, Galina A. Veikhman,
Ksenya O. Gileva, Ekaterina A. Sukhikh, Alena E. Nikolaeva

Validation of the methodology for measuring mass concentrations of chemical elements in blood by mass spectrometry method with inductively coupled plasma

Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies, Perm, 614045, Russian Federation

ABSTRACT

Introduction. Identification of beryllium, cobalt, arsenic, molybdenum, cadmium, tin, antimony, and lead levels in biological media is necessary for controlling health of both general population and production workers.

Aim. To validate author's methodology MUK 4.1.3230–14 due to its modification for measuring mass concentrations of beryllium, cobalt, arsenic, molybdenum, cadmium, tin, antimony, and lead in blood, which is not included into the certified area for the methodology application.

Materials and methods. Measurements were accomplished using the Agilent 7900 quadrupole ICP mass spec instrument (Agilent Technologies, USA) equipped with the octopole reaction system (ORS). Blood samples were prepared by acid decomposition in closed tubes in the HotBlock heating system at +90 °C for 80 minutes until homogenization was reached.

Results. Internal standards for each analyte were selected by experiments; calibration dependence was shown to have linearity; laboratory accuracy and precision were assessed. The following limits of detection (LOD) were established: beryllium, 0.0019 µg/L; cobalt, 0.00015 µg/L; arsenic, 0.0003 µg/L; molybdenum,

0.00059 µg/L; cadmium, 0.00015 µg/L; tin, 0.0006 µg/L, antimony, 0.00009 µg/L; lead, 0.0003 µg/L. The range of measurements in blood was 0.7–100 µg/L for beryllium with 15% inaccuracy; cobalt, 0.05–100 µg/L with 13% inaccuracy; arsenic, 0.1–1000 µg/L with 13% inaccuracy; molybdenum, 0.2–500 µg/L with 9% inaccuracy; cadmium, 0.02–100 µg/L with 9% inaccuracy; tin, 0.2–500 µg/L with 10% inaccuracy; antimony, 0.03–100 µg/L with 10% inaccuracy; lead, 0.1–1500 µg/L with 16% inaccuracy.

Limitations. Methodology MUK 4.1.3230–14 is limited to the determination of 9 elements in the blood (vanadium, chromium, manganese, nickel, copper, zinc, selenium, strontium, thallium). It was necessary to prove the acceptability of the method for determining beryllium, cobalt, arsenic, molybdenum, cadmium, tin, antimony, and lead in blood.

Conclusion. The validated methodology has been proven to be eligible for selective measurement of mass concentrations of beryllium, cobalt, arsenic, molybdenum, cadmium, tin, antimony, and lead in blood with acceptable analytical values simultaneously with chemical elements (vanadium, chromium, manganese, nickel, copper, zinc, selenium, strontium, and thallium) already covered by the methodology MUK 4.1.3230–14.

Keywords: validation; methodology for measuring chemical elements in blood; inductively coupled plasma mass spectrometry

Compliance with ethical standards. The study does not require the submission of the conclusion of the Biomedical Ethics Committee.

For citation: Nurislamova T.V., Stenno E.V., Nedoshitova A.V., Veikhman G.A., Gileva K.O., Sukhikh E.A., Nikolaeva A.E. Validation of the methodology for measuring mass concentrations of chemical elements in blood by mass spectrometry method with inductively coupled plasma. *Gigiena i Sanitariya / Hygiene and Sanitation, Russian Journal*. 2025; 104(7): 930–935. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2025-104-7-930-935> <https://elibrary.ru/kaykjm> (In Russ.)

For correspondence: Elena V. Stenno, e-mail: stenno@fcrisk.ru

Contributions: Nurislamova T.V. – study concept and design; Stenno E.V. – writing and editing the text; Nedoshitova A.V. – spectral analysis of samples; Veikhman G.A. – statistical data analysis, writing the text; Gileva K.O., Sukhikh E.A., Nikolaeva A.E. – sample preparation and data analysis. All authors are responsible for the integrity of all parts of the manuscript and approval of the manuscript final version.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Funding. The study had no sponsorship.

Received: April 21, 2025 / Revised: June 11, 2025 / Accepted: June 26, 2025 / Published: August 20, 2025

Введение

Соединения бериллия (Be), кобальта (Co), молибдена (Mo), олова (Sn), сурьмы (Sb), кадмия (Cd), свинца (Pb), мышьяка (As) встречаются наряду с другими загрязнителями в отходах горнодобывающей, перерабатывающей, металлургической промышленности, химического производства [1]. Указанные примеси могут присутствовать в воздухе рабочей зоны и зон влияния ряда предприятий, накапливаться в снеговом покрове и почвах, мигрировать в поверхностные и подземные воды. Данные элементы и их соединения способны накапливаться в организме^{1,2}, оказывать аллергическое, канцерогенное, нейротоксическое, замещающее воздействие, приводить к нарушению репродуктивных функций [1–6]. Определение этих элементов входит в перечень клинико-диагностических исследований здоровья работающих и населения из зон влияния опасных объектов на территориях с развитым металлургическим, сталелитейным и другими производствами [7–10].

Результаты определения токсичных соединений в объектах среды обитания и биологических средах организма являются важной составной частью доказательности реализации популяционных рисков на индивидуальном уровне [11]. Определение содержания на уровне пределов обнаружения требует использования селективных и высокочувствительных методов [12–21].

Методика МУК 4.1.3230–14³ аттестована для определения в крови массовых концентраций V, Cr, Mn, Ni, Cu, Zn, Se, Sr, Ti (ФР.1.31.2014.17064). В связи с расширением списка определяемых элементов возникла необходимость проверки пригодности используемой методики для определения в крови Be, Co, As, Mo, Cd, Sn, Sb, Pb.

Цель исследования – валидация авторской методики МУК 4.1.3230–14 («Методика измерений массовых концентраций химических элементов в биосредах методом масс-

спектрометрии с индуктивно связанной плазмой») с расширением области применения и диапазона концентраций для определения содержания бериллия, кобальта, мышьяка, молибдена, кадмия, олова, сурьмы, свинца в крови, не входящих в аттестованную область применения.

Материалы и методы

Массовые концентрации химических элементов определяли с помощью квадрупольного масс-спектрометра с индуктивно связанной плазмой Agilent 7900, оснащенного октопольной реакционно-столкновительной ячейкой (ORS). Условия выполнения анализа в реакционном режиме: мощность высокочастотного сигнала 1500 Вт, температура распылительной камеры плюс 2 °С, скорость подачи образца 0,4 мл/мин, расстояние от горелки до отбирающего конуса 9 мм, скорость потока газа-носителя 1,05 л/мин, скорость потока поддувочного газа 0,13 л/мин. Скорость подачи гелия, используемого для заполнения ORS, установили 4,2 мл/мин. Массы определяемых изотопов: ⁹Be, ⁵⁹Co, ⁷⁵As, ⁹⁸Mo, ¹¹¹Cd, ¹²⁰Sn, ¹²¹Sb и ²⁰⁸Pb.

В ходе эксперимента использовали сертифицированные референтные материалы крови с аттестованным содержанием элементов Seronorm (Норвегия). Рабочие градуировочные растворы готовили из стандартных растворов IV-STOCK-27 и IV-ICP-MS-71B (Inorganic Ventures, США). Для приготовления растворов и подготовки проб использовали HNO₃ особой степени чистоты. Вода первой степени очистки (удельное сопротивление 18,2 Мом · см) получена с использованием системы Milli-Q – Integral (Millipor SAS, Франция). Подготовленная холостая проба содержала все компоненты, кроме крови, и проходила те же этапы анализа, что и реальная проба.

Растворы внутреннего стандарта (ВС) готовили на основе комплексного раствора ⁶Li, ⁴⁵Sc, ⁷²Ge, ⁸⁹Y, ¹¹⁵In, ¹⁵⁹Tb, ²⁰⁹Bi (IV-STOCK-53, Inorganic Ventures, США). Для измерения массовых концентраций Pb, Sn, Mo и Sb в качестве ВС использовали ¹⁵⁹Tb, для Cd – ¹¹⁵In, для Be, As, Co выбран ⁷²Ge.

При минерализации проб крови использовали HotBlock (Environmental Express, США): к пробам крови объемом 0,1 мл добавляли 0,1 мл комплексного раствора ВС, концентрированную азотную кислоту в соотношении 1 : 2 и выдерживали при температуре плюс 90 °С до гомогенизации. При снижении температуры до плюс 80 °С гомогенизация наблюдается за 3–4 ч, дальнейшее снижение температуры до плюс 70 °С увеличивает продолжительность эксперимента до 6 ч.

¹ СанПин 1.2.2353–08. Канцерогенные факторы и основные требования к профилактике канцерогенной опасности. М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора; 2015. 7 с.

² Руководство по оценке риска здоровью населения при воздействии химических веществ, загрязняющих среду обитания. Р.2.1.10.3968–23. М.: Федеральный центр госсанэпиднадзора Минздрава России; 2023. 302 с.

³ МУК 4.1.3230–14. Определение химических соединений и элементов в биологических средах: Сборник методических указаний. М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора; 2015. 168 с.

Таблица 1 / Table 1

Результаты измерений аналитических сигналов (отклик CPS, имп/с) в градуировочных растворах
Results obtained by measuring analytical signals in calibration solutions (response, imp/sec)

Концентрация элементов, мкг/л Levels of element, µg/L	Химический элемент / The chemical element							
	Be	Co	As	Mo	Cd	Sn	Sb	Pb
0.1	40.0	7647.1	487.1	4897.0	1837.8	5044.8	3372.1	20 683.1
0.5	201.2	38 436.5	2273.7	24 258.7	9265.5	25 472.4	16 539.7	105 970.2
1.0	397.2	76 504.3	4582.5	48 363.7	18 319.1	495 52.8	32 393.4	200 020.3
5.0	1979.3	383 350.4	23 044.3	234 915.7	91 776.3	235 955.7	162 512.1	988 691.0
10.0	4015.7	757 768.2	45 212.8	457 508.0	176 792.1	459 627.0	319 015.6	1 940 201.0
50.0	19 798.3	3 789 977.2	226 975.6	2 270 189.5	867 000.9	2 282 233.6	1 606 371.6	9 648 655.6
Коэффициент корреляции, <i>r</i> Correlation coefficient, <i>r</i>	0.9999	1.0000	0.9999	1.0000	0.9999	1.0000	1.0000	0.9991

Таблица 2 / Table 2

Пределы обнаружения и количественного определения, мкг/л
Limits of detection and quantification, µg/L

Показатель Indices	Определяемый элемент / Detected element							
	Be	Co	As	Mo	Cd	Sn	Sb	Pb
Среднее / Simple mean (<i>n</i> = 20)	0.0074	0.00041	0.00099	0.0018	0.00049	0.0019	0.00030	0.001
Стандартное отклонение / Standard deviation	0.0006	0.00005	0.00010	0.000196	0.00005	0.0002	0.00003	0.0001
LOD, мкг/л (µg/L)	0.0019	0.00015	0.0003	0.00059	0.00015	0.0006	0.00009	0.0003
LOQ, мкг/л (µg/L)	0.006	0.00048	0.001	0.00196	0.0005	0.002	0.0003	0.001

Результаты

Содержание элементов в крови определяли согласно методике МУК 4.1.3230–14, валидацию которой для определения Be, Co, As, Mo, Cd, Sn, Sb, Pb провели в соответствии с Р 50.2.090.2013⁴.

Были установлены пределы обнаружения (LOD) и количественного определения (LOQ), диапазоны измеряемых массовых концентраций, проведена оценка методики по таким критериям валидации, как линейность в диапазоне измерений, открываемость (извлекаемость), по количественным значениям показателей правильности, повторяемости, точности и промежуточной прецизионности [22, 23].

Линейность. При проверке линейности и установлении погрешности построения градуировочной характеристики готовили по пять растворов для шести уровней концентраций каждого аналита [22, 23]. Аналитическим сигналом (откликом) является интенсивность сигнала детектора (CPS), выраженная в импульсах в секунду (имп/с). Итоговые результаты аналитического сигнала вычисляются как среднее арифметическое из пяти значений. Результаты представлены в табл. 1. Согласно требованиям валидации, каждый элемент должен продемонстрировать линейность с коэффициентом корреляции выше 0,99 [20]. Коэффициент корреляции для каждого аналита составил 0,9991–1. Как следует из приведённых данных, валидируемая методика характеризуется приемлемой линейностью по всем определяемым элементам.

Пределы обнаружения и пределы количественного определения. Предел обнаружения — это минимальное значение величины контролируемого параметра в образце, которое может быть обнаружено, но не определено количественно в условиях измерений. LOD численно равен трёхкратной величине стандартного отклонения среднего значения в холостом опыте [24]. Для установления LOD выполнили измерение аналитов в 20 холостых пробах, подготовленных аналогично пробам крови.

⁴ Р 50.2.090.2013 Методики количественного химического анализа. Общие требования к разработке, аттестации и применению. М.: Стандартинформ; 2014. 18 с.

Предел количественного определения LOQ — наименьшее содержание аналита в образце, которое можно количественно определить с соответствующей прецизионностью и правильностью. LOQ является необходимой валидационной характеристикой методик определения низких содержаний веществ в образце. Для определения LOQ использовали десятикратное стандартное отклонение среднего значения в холостом опыте. Установленные в ходе экспериментальных исследований показатели LOD и LOQ позволяют измерять содержание химических элементов на уровне референсных значений, представленных в научной литературе (референтные значения — средние значения конкретного показателя, полученного при массовом обследовании здорового населения). Значения LOD, LOQ представлены в табл. 2.

Открываемость (извлекаемость). Открываемость (извлекаемость) — соотношение между полученным средним и истинным (опорным) значениями с учётом доверительных интервалов [23], применяемое для контроля правильности измерения, проверки метода пробоподготовки и надёжности метода в целом. Были проанализированы образцы эталонных материалов крови с аттестованным содержанием, что соответствует и рекомендациям валидируемой методики. В качестве эталонного материала использовали сертифицированные референтные материалы крови Seronorm L1, L2, L3. Для каждого уровня содержания аналита выполнено измерение 6–10 образцов в условиях повторяемости.

По результатам контроля правильности была проведена корректировка (оптимизация) температуры нагрева при подготовке проб (расширен диапазон температур от плюс 65–70 до плюс 90 °C), что привело к лучшему разложению органической матрицы и позволило отменить стадию центрифугирования проб. Найденные значения массовых концентраций измеряемых элементов соответствуют значениям массовых концентраций эталонного материала и находятся в пределах допустимого диапазона. Извлечение всех элементов было в пределах 91–118% от аттестованного содержания с учётом минимальных и максимальных найденных значений. Результаты представлены в табл. 3.

Таблица 3 / Table 3

Результаты определения Be, Co, As, Mo, Cd, Sn, Sb, Pb (мкг/л) в сертифицируемом материале крови уровней L1, L2, L3

Results of identifying Be, Co, As, Mo, Cd, Sn, Sb, Pb (µg/L) in certified blood samples, levels L1, L2, L3

Определяемый элемент Detected element	Уровень L 1 / level L 1			Уровень L 2 / level L 2			Уровень L 3 / level L 3		
	аттестовано certified	найдено found	степень извлечения extraction %	аттестовано certified	найдено found	степень извлечения extraction %	аттестовано certified	найдено found	степень извлечения extraction %
Бериллий Beryllium	< 0.02	< 0.7	—	5.5 ± 1.1 (4.4–6.7)	5.47 ± 0.82 (5.2–5.7)	99 (94–104)	10.1 ± 2.0 (8.1–12.2)	10.2 ± 1.5 (9.9–10.5)	101 (98–104)
Кобальт Cobalt	0.22 ± 0.04 (0.18–0.26)	0.22 ± 0.03 (0.20–0.26)	100 (91–118)	5.0 ± 1.0 (4.0–6.0)	5.0 ± 0.6 (4.9–5.1)	100 (98–102)	10.3 ± 2.1 (8.3–12.4)	10.4 ± 1.3 (10.2–10.6)	101 (99–103)
Мышьяк Arsenic	2.1 ± 0.4 (1.7–2.5)	2.2 ± 0.3 (2.1–2.3)	105 (100–109)	12.2 ± 2.5 (9.8–14.7)	12.5 ± 1.6 (12.1–12.9)	102 (99–106)	27.3 ± 5.5 (21.8–32.7)	27.5 ± 3.6 (25.5–28.5)	101 (93–104)
Молибден Molybdenum	0.37 ± 0.08 (0.3–0.45)	0.36 ± 0.03 (0.34–0.39)	97 (92–108)	4.5 ± 0.9 (3.6–5.4)	4.5 ± 0.4 (4.3–4.7)	100 (96–104)	6.2 ± 1.2 (4.9–7.4)	6.2 ± 0.6 (6.0–6.5)	100 (97–105)
Кадмий Cadmium	0.28 ± 0.06 (0.23–0.34)	0.30 ± 0.03 (0.27–0.32)	107 (96–114)	5.1 ± 1.0 (4.1–6.1)	5.1 ± 0.46 (4.9–5.3)	100 (96–104)	9.9 ± 2.0 (7.9–11.9)	10.0 ± 0.9 (9.7–10.3)	100 (98–104)
Олово Tin	0.21 ± 0.4 (0.17–0.25)	0.22 ± 0.02 (0.20–0.23)	105 (95–109)	4.7 ± 0.9 (3.7–5.6)	4.8 ± 0.5 (4.6–4.9)	102 (98–104)	9.9 ± 2.0 (7.9–11.9)	10.0 ± 1.0 (9.8–10.2)	101 (99–103)
Сурьма Antimony	3.3 ± 0.7 (2.6–4.0)	3.3 ± 0.3 (3.2–3.4)	101 (97–103)	22.3 ± 4.5 (17.8–26.8)	22.0 ± 0.2 (21.5–23.1)	99 (96–104)	21.9 ± 4.4 (17.5–26.3)	21.8 ± 2.2 (21.3–22.1)	99 (97–101)
Свинец Lead	10.0 ± 2.0 (7.9–12.0)	10.3 ± 0.6 (9.9–10.5)	103 (99–105)	303 ± 31 (272–334)	302 ± 18 (300–305)	100 (99–101)	362 ± 73 (289–434)	361 ± 22 (358–364)	100 (99–101)

Таблица 4 / Table 4

Диапазоны измерений, значения показателей точности, правильности, повторяемости, внутрилабораторной прецизионности

Measurement ranges; indices accuracy values, validity, reproducibility, and in-laboratory precision

Показатель Index	Определяемый элемент / Detected element							
	Be	Co	As	Mo	Cd	Sn	Sb	Pb
Диапазон измерений в растворе пробы, мкг/л Measurement range in sample solution, µg/L	0.007–1.0	0.0005–1.0	0.001–10.0	0.002–5.0	0.0002–1.0	0.002–5.0	0.0003–1.0	0.001–15.0
Диапазон измерений в крови, мкг/л Measurement range in blood, µg/L	0.7–100	0.05–100	0.1–1000	0.2–500	0.02–100	0.2–500	0.03–100	0.1–1500
Повторяемость (σ_r), % Reproducibility	7	7	8	7	9	8	7	5
Внутрилабораторная прецизионность (σ_{R_L}), % In-laboratory precision	7	6	6	4	4	5	6	8
Правильность ($\pm \delta_c$), % ($p = 0.95$) Validity (bounds of statistical inaccuracy at $p = 0.95$)	5	4	4	4	3	4	4	5
Точность (δ_r), % ($p = 0.95$) Accuracy (bounds of relative inaccuracy at $p = 0.95$)	15	13	13	9	9	10	10	16

В связи с внесёнными изменениями для подтверждения отсутствия отрицательного воздействия проведено определение в сертифицированном эталонном материале крови элементов, ранее указанных в валидируемой методике. В ходе эксперимента продемонстрирован приемлемый показатель открываемости (извлекаемости) образцов и возможность применения методики для определения в крови 17 химических элементов одновременно в одной пробе.

Диапазоны измерения, правильность, повторяемость, внутрилабораторная прецизионность. Для биологических сред не установлены нормативы содержания массовых концентраций химических элементов. Диапазоны измерений Be, Co, As, Mo, Cd, Sn, Sb, Pb в крови определили с учётом LOQ, референтных значений по литературным источникам, диапазона линейности, процедуры подготовки проб. Установленные диапазоны измерений приведены в табл. 4.

Рассчитаны внутрилабораторные показатели правильности, прецизионности и точности. Оценку показателей про-

водили по образцам сертифицированных материалов крови с аттестованным содержанием металлов для середины диапазона. Выполнено измерение массовой концентрации аналитов в сертифицированном материале трёх уровней загрязнения. Для каждого уровня было подготовлено по 10 рабочих проб, проведён их анализ в условиях повторяемости (параллельные определения, $N = 2$) и внутрилабораторной прецизионности. Результаты обрабатывали в соответствии с РМГ 61–2010⁵. Данные, полученные в эксперименте, оценены по критериям Кохрена, Граббса, распределению Стьюдента, рассчитанные значения которых не превышали критических (табличных) значений, что свидетельствует о приемлемости полученных результатов. При этом показатели были не хуже аналогичных аттестованных значений ранее разработанной методики (см. табл. 4).

⁵ Рекомендации по межгосударственной стандартизации РМГ 61–2010. М.: Стандартинформ; 2012. 58 с.

Таблица 5 / Table 5

Результаты определения химических элементов (мкг/л) в крови жителей промышленного региона Российской Федерации

Results of identifying the analyzed elements in blood of people living in an industrial region of the RF, µg/L

Определяемый элемент Detected element	Min–max	AM	Percentile			Референтные уровни / Reference levels		
			P5	P50	P95	SIVR Italy [27]	ALS Scandinavia [28]	N. Tietz [25, 26]
Be	< LOD–2.43	< LOD	< LOD	< LOD	2.19	Нет данных / No data	< 0.07–0.28	Нет данных / No data
Co	0.12–10.4	0.44	0.16	0.29	0.64	0.05–1.5	0.02–0.26	0.5–3.9
As	0.16–1.5	0.66	0.25	0.60	1.17	1–12	0.5–4.2	2.0–23
Mo	1.26–2.50	1.79	1.43	1.79	2.19	0.5–5.0	0.21–5.41	0.8–3.3
Cd	0.05–1.5	0.3	0.06	0.21	0.90	1–1.5	0.09–0.54	0–5
Sn	1.22–8.65	2.70	1.28	2.64	4.28	Нет данных / No data	0.35–4.3	Нет данных / No data
Sb	1.14–13.21	4.69	1.19	5.27	8.96	0.1–3	0.08–0.84	0–6.0
Pb	4.97–30.26	11.43	6.65	10.27	19.83	1–100	4–43	0–249.9

Обсуждение

Выполнено определение вновь вводимых в методику элементов в образцах крови ($n = 86$) жителей промышленного региона Российской Федерации. Результаты представлены в виде базовых статистических показателей: минимальное и максимальное значение, среднее арифметическое (AM), 5-й, 50-й, 95-й процентиля. Измерение проведено одновременно из одной пробы в соответствии с валидированной методикой. Все химические элементы обнаружены в концентрациях выше предела обнаружения, за исключением бериллия, содержание которого выше LOD было определено только в 11% проб. Результаты представлены в табл. 5. Медиана близка к средней арифметической для мышьяка, молибдена, кадмия, олова, что свидетельствует о нормальном распределении значений в выборке. Для остальных элементов необходимо использовать медиану. Диапазон P5–P95 позволяет с большей точностью оценить содержание всех элементов для любого типа распределения. В качестве референтных значений были использованы данные P5–P95 диагностической лаборатории SIVR LIST Italy [27], диапазоны значений ALS Scandinavia [28] и монографии Норберта Тица [25, 26]. При сравнении найденных значений P5–P95 в образцах крови жителей

промышленного региона Российской Федерации не обнаружено превышения содержания кобальта, мышьяка, молибдена, кадмия, олова и свинца. Настороженность вызывают концентрации бериллия и сурьмы, превышенные по P95, что требует поиска источников загрязнения.

Заключение

Подтверждена пригодность валидируемой методики МУК 4.1.3230–14 для измерения массовых концентраций Be, Co, As, Mo, Cd, Sn, Sb, Pb в крови с приемлемыми аналитическими показателями одновременно с химическими элементами (V, Cr, Mn, Ni, Cu, Zn, Se, Sr, Ti), указанными в области применения. Установленные валидируемые характеристики удовлетворяют основным требованиям нормативной документации и сопоставимы с аттестованными для данной методики характеристиками. Методика позволяет измерять массовые концентрации 17 химических элементов одновременно в одной пробе методом ИСП-МС.

Методику возможно использовать при обследовании работников промышленных предприятий для биомониторинговых исследований, обеспечения доказательной базы причинения вреда здоровью и оценки риска, что полностью коррелируется с работами других авторов [29–31].

Литература

(п.п. 4, 6–10, 14, 17–21, 26–28, 30 см. References)

- Скальный А.В., Рудаков И.А. *Биоэлементы в медицине*. М.: Оникс; 2004. <https://elibrary.ru/wqrzft>
- Авцын А.П., Жаворонков А.А., Риш М.А., Строчкова Л.С. *Микроэлементозы человека*. М.: Медицина; 1991.
- Элленхорн М.Дж. *Медицинская токсикология: диагностика и лечение отравлений у человека*. М.: Медицина; 2003.
- Землянова М.А., Зайцева Н.В., Степанков М.С., Игнатова А.М. Оценка потенциальной опасности наночастиц оксида молибдена (VI) для здоровья человека. *Экология человека*. 2022; 29(8): 563–75. <https://doi.org/10.17816/humeco108248> <https://elibrary.ru/kpztdl>
- Зайцева Н.В., Шур П.З., Кирьянов Д.А., Камалдинов М.Р., Цинкер М.Ю. Методические подходы к оценке популяционного риска здоровью на основе эволюционных моделей. *Здоровье населения и среда обитания – ЗНСО*. 2013; (1): 4–6. <https://elibrary.ru/pxlgtf>
- Иваненко Н.Б., Ганеев А.А., Соловьев Н.Д., Москвин Л.Н. Определение микроэлементов в биологических жидкостях. *Журнал аналитической химии*. 2011; 66(9): 900–15. <https://elibrary.ru/ocxgxx>
- Маркова О.Л., Шилов В.В., Кузнецов А.В., Метелица Н.Д. Сравнительная оценка подходов к проблеме биомониторинга здоровья человека отечественных и зарубежных исследователей (обзор литературы). *Гигиена и санитария*. 2020; 99(6): 545–50. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2020-99-6-545-550> <https://elibrary.ru/qsgxrd>
- Иваненко Н.Б., Иваненко А.А., Соловьев Н.Д., Наволоцкий Д.В., Павлова О.В., Ганеев А.А. Определение Al, Be, Cd, Co, Cr, Mn, Ni, Pb, Se и Ti в цельной крови без предварительного разложения методом атомно-абсорбционной спектроскопии. *Биомедицинская химия*. 2014; 60(3): 378–88. <https://doi.org/10.18097/pbmc20146003378> <https://elibrary.ru/slbpxv>
- Серегина И.Ф., Ланская С.Ю., Окина О.И., Большов М.А., Ляпунов С.М., Чугунова О.Л. и др. Определение химических элементов в биологических жидкостях и диагностических субстратах детей методом масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой. *Журнал аналитической химии*. 2010; 65(9): 986–94. <https://doi.org/10.1134/S1061934810090133> <https://elibrary.ru/muyuyf>
- Голубкова Е.В., Комина И.Г., Чиканцева Е.И. Валидация и верификация методик измерений: мнения и взгляды. *Заводская лаборатория. Диагностика материалов*. 2023; 89(2–2): 77–80. <https://doi.org/10.26896/1028-6861-2023-89-2-II-77-80> <https://elibrary.ru/jniqeq>
- Нежиховский Г.Р., Кадис Р.Л., ред. *Валидация аналитических методик. Количественное описание неопределенности в аналитических измерениях. Руководства для лабораторий*. СПб.: Профессия; 2016.
- Мельведеских М.Ю., Крашенинина М.П., Сергеева А.С., Барановская В.Б. Валидация методик химического анализа: практический пример. *Заводская лаборатория. Диагностика материалов*. 2020; 86(8): 72–9. <https://doi.org/10.26896/1028-6861-2020-86-8-72-79> <https://elibrary.ru/jtaxgv>
- Тиц Н.У. *Клиническое руководство по лабораторным тестам*. Пер. с англ. М.: ЮНИМЕД-пресс; 2003.
- Боев В.М., Зеленина Л.В., Кулусова Л.Х., Кряжева Е.А., Зеленин Д.О. Гигиеническая оценка канцерогенного риска здоровью населения, ассоциированного с загрязнением депонирующих сред тяжелыми металлами. *Анализ риска здоровью*. 2022; (1): 17–26. <https://doi.org/10.21668/health.risk/2022.1.02> <https://elibrary.ru/pssyqm>
- Бахтерева Е.В., Лейдерман Е.Л., Плотнок Э.Г., Рябкова Т.А. Оценка нейрофизиологических параметров состояния нервной системы у работающих в производстве цветных металлов. *Анализ риска здоровью*. 2023; (3): 156–62. <https://doi.org/10.21668/health.risk/2023.3.15> <https://elibrary.ru/fwbxzx>

References

- Skalny A.V., Rudakov I.A. *Bioelements in Medicine [Bioelementy v meditsine]*. Moscow: Oniks; 2004. <https://elibrary.ru/wqrzft> (in Russian)
- Avtsyn A.P., Zhavoronkov A.A., Rish M.A., Strochkova L.S. *Human Microelementoses [Mikroelementozы cheloveka]*. Moscow: Meditsina; 1991. (in Russian)
- Ellenkhorn M.Dzh. *Medical Toxicology: Diagnosis and Treatment of Poisoning in Humans [Meditsinskaya toksikologiya: diagnostika i lechenie otravlenii u cheloveka]*. Moscow: Meditsina; 2003. (in Russian)
- Hays S.M., Macey K., Poddalgoda D., Lu M., Nong A., Aylward L.L. Biomonitoring Equivalents for molybdenum. *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 2016; 77: 223–9. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2016.03.004>
- Zemlyanova M.A., Zaitseva N.V., Stepankov M.S., Ignatova A.M. Evaluation potential hazard of molybdenum (VI) oxide nanoparticles for human health. *Ekologiya cheloveka*. 2022; 29(8): 563–75. <https://doi.org/10.17816/humeco108248> <https://elibrary.ru/kpztdl> (in Russian)
- Sundar S., Chakravarty J. Antimony toxicity. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2010; 7(12): 4267–77. <https://doi.org/10.3390/ijerph7124267>
- Gerhardsson L., Brune D., Nordberg G.F., Wester P.O. Antimony in lung, liver and kidney tissue from deceased smelter workers. *Scand. J. Work Environ. Health*. 1982; 8(3): 201–8. <https://doi.org/10.5271/sjweh.2475>
- Wu C.C., Chen Y.C. Assessment of industrial antimony exposure and immunologic function for workers in Taiwan. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2017; 14(7): 689. <https://doi.org/10.3390/ijerph14070689>
- Iavicoli I., Caroli S., Alimonti A., Petrucci F., Carelli G. Biomonitoring of a worker population exposed to low antimony trioxide levels. *J. Trace Elem. Med. Biol.* 2002; 16(1): 33–9. [https://doi.org/10.1016/S0946-672X\(02\)80006-2](https://doi.org/10.1016/S0946-672X(02)80006-2)
- Liao Y.H., Yu H.S., Ho C.K., Wu M.T., Yang C.Y., Chen J.R., et al. Biological monitoring of exposures to aluminium, gallium, indium, arsenic, and antimony in optoelectronic industry workers. *J. Occup. Environ. Med.* 2004; 46(9): 931–6. <https://doi.org/10.1097/01.jom.0000137718.93558.b8>
- Zaitseva N.V., Shur P.Z., Kiryanov D.A., Kamaltdinov M., Cinker M.Yu. Methodical approaches for health population risk estimation based evolution models. *Zdorov'e naseleniya i sreda obitaniya – ZNiSO*. 2013; (1): 4–6. <https://elibrary.ru/pxlgtf> (in Russian)
- Ivanenko N.B., Ganev A.A., Solov'ev N.D., Moskvina L.N. Determination of microelements in biological fluids. *Zhurnal analiticheskoi khimii*. 2011; 66(9): 900–15. <https://doi.org/10.1134/S1061934811090036> <https://elibrary.ru/ocxgvx> (in Russian)
- Markova O.L., Shilov V.V., Kuznetsov A.V., Metelitsa N.D. Comparative assessment of approaches to the problem of biomonitoring of human health of domestic and foreign researchers (literature review). *Gigiena i Sanitariya (Hygiene and Sanitation, Russian journal)*. 2020; 99(6): 545–50. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2020-99-6-545-550> <https://elibrary.ru/qsgxrd> (in Russian)
- Rodushkin I., Odman F., Olofsson R., Axelsson M.D. Determination of 60 elements in whole blood by sector field inductively coupled plasma mass spectrometry. *J. Anal. At. Spectrom.* 2000; 15(8): 937–44. <https://doi.org/10.1039/b003561k>
- Ivanenko N.B., Ivanenko A.A., Solov'ev N.D., Navolotsky D.V., Pavlova O.V., Ganev A.A. Determination of Al, Be, Cd, Co, Cr, Mn, Ni, Pb, Se and Ti in whole blood without prior decomposition by atomic absorption spectrometry. *Biomeditsinskaya khimiya*. 2014; 60(3): 378–88. <https://doi.org/10.18097/pbmc20146003378> <https://elibrary.ru/slbpxv> (in Russian)
- Seregina I.F., Lanskaya S.Yu., Okina O.I., Bolshov M.A., Lyapunov S.M., Chugunova O.L., et al. Determination of chemical elements in biological fluids and diagnostic substrates of children using inductively coupled plasma mass spectrometry. *Zhurnal analiticheskoi khimii*. 2010; 65(9): 986–94. <https://doi.org/10.1134/S1061934810090133> <https://elibrary.ru/muyuyf> (in Russian)
- Heitland P., Köster H.D. Biomonitoring of 37 trace elements in blood samples from inhabitants of northern Germany by ICP-MS. *J. Trace Elem. Med. Biol.* 2006; 20(4): 253–62. <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2006.08.001>
- Pino A., Amato A., Alimonti A., Mattei D., Bocca B. Human biomonitoring for metals in Italian urban adolescents: data from Latium Region. *Int. J. Hyg. Environ. Health*. 2012; 215(2): 185–90. <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2011.07.015>
- Bocca B., Forte G., Petrucci F., Senofonte O., Violante N., Alimonti A. Development of methods for the quantification of essential and toxic elements in human biomonitoring. *Ann. Ist. Super. Sanita*. 2005; 41(2): 165–70.
- Goullé J.P., Mahieu L., Castermant J., Neveu N., Bonneau L., Lainé G., et al. Metal and metalloid multi-elementary ICP-MS validation in whole blood, plasma, urine and hair. Reference values. *Forensic Sci. Int.* 2005; 153(1): 39–44. <https://doi.org/10.1016/j.forsciint.2005.04.020>
- D'Ilio S., Violante N., Di Gregorio M., Senofonte O., Petrucci F. Simultaneous quantification of 17 trace elements in blood by dynamic reaction cell inductively coupled plasma mass spectrometry (DRC-ICP-MS) equipped with a high-efficiency sample introduction system. *Anal. Chim. Acta*. 2006; 579(2): 202–8. <https://doi.org/10.1016/j.aca.2006.07.027>
- Golubkova E.V., Komina I.G., Chikanceva E.I. Validation and verification of measurement methods: opinions and views. *Zavodskaya laboratoriya. Diagnostika materialov*. 2023; 89(2–2): 77–80. <https://doi.org/10.26896/1028-6861-2023-89-2-II-77-80> <https://elibrary.ru/jniqeq> (in Russian)
- Nezhikhovskii G.R., Kadis R.L., eds. *Validation of Analytical Techniques. Quantitative Description of Uncertainty in Analytical Measurements. Laboratory Manuals [Validatsiya analiticheskikh metodik. Kolichestvennoe opisaniye neopredelennosti v analiticheskikh izmereniyakh. Rukovodstva dlya laboratorii]*. St. Petersburg: Professiya; 2016. (in Russian)
- Medvedevskikh M.Yu., Krasheninina M.P., Sergeeva A.S., Baranovskaya V.B. Validation of chemical analysis methods: a practical example. *Zavodskaya laboratoriya. Diagnostika materialov*. 2020; 86(8): 72–9. <https://doi.org/10.26896/1028-6861-2020-86-8-72-79> <https://elibrary.ru/jtaxgv> (in Russian)
- Tietz N.W. *Clinical Guide to Laboratory Tests*. Philadelphia: W.B. Saunders; 1983.
- Burtis C.A., Ashwood E.R., Bruns D.E., Tietz N.W. *Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics. 4th ed.* St. Louis, MO: Elsevier Saunders; 2006.
- Societa' Italiana Valori di Riferimento-Quarta lista dei Valori di Riferimento per elementi, Composti Organici e Loro Metaboliti-Edizione; 2011. Available at: <https://sivr.it/documenti/sivr2011.pdf>
- Reference data. Trace Elements in human biological material; 2014. Available at: https://alsglobal.se/media-se/pdf/information/reference_data_biomonitoring.pdf
- Boev V.M., Zelenina L.V., Kudusova L.Kh., Kryazheva E.A., Zelenin D.O. Hygienic assessment of carcinogenic risk to public health associated with contamination of depositing environments with heavy metals. *Analiz riska zdorov'yu*. 2022; (1): 17–26. <https://doi.org/10.21668/health.risk/2022.1.02.eng> <https://elibrary.ru/amonix> (in Russian)
- Cai L.M., Xu Z.C., Qi J.Y., Feng Z.Z., Xiang T.S. Assessment of exposure to heavy metals and health risks among residents near Tonglushan mine in Hubei, China. *Chemosphere*. 2015; 127: 127–35. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2015.01.027>
- Bakhtereva E.V., Leiderman E.L., Plotko E.G., Ryabkova T.A. Assessment of neurophysiological parameters of the nervous system in non-ferrous foundry workers. *Analiz riska zdorov'yu*. 2023; (3): 156–62. <https://doi.org/10.21668/health.risk/2023.3.15> <https://elibrary.ru/fwbxzz> (in Russian)

Сведения об авторах

Нурисламова Татьяна Валентиновна, доктор биол. наук, зав. лаб. методов газовой хроматографии отд. химико-аналитических методов исследований ФБУН «ФНЦ МПТ УРЗН», 614045, Пермь, Россия. E-mail: nurtat@fcrisk.ru

Стенно Елена Вячеславовна, зав. лаб. методов элементного анализа ФБУН «ФНЦ МПТ УРЗН», 614045, Пермь, Россия. E-mail: stenno@fcrisk.ru

Недоситова Анна Владимировна, ст. науч. сотр. лаб. методов элементного анализа ФБУН «ФНЦ МПТ УРЗН», 614045, Пермь, Россия. E-mail: nedoshitova@fcrisk.ru

Вейхман Галина Ахметовна, канд. фарм. наук, вед. науч. сотр. лаб. методов элементного анализа ФБУН «ФНЦ МПТ УРЗН», 614045, Пермь, Россия. E-mail: veikhman_ga@mail.ru

Гилева Ксения Олеговна, канд. хим. наук, науч. сотр. лаб. методов элементного анализа ФБУН «ФНЦ МПТ УРЗН», 614045, Пермь, Россия. E-mail: ksenimanilova@mail.ru

Сухих Екатерина Александровна, мл. науч. сотр. лаб. методов элементного анализа ФБУН «ФНЦ МПТ УРЗН», 614045, Пермь, Россия. E-mail: suhihekaterina@mail.ru

Николаева Алена Евгеньевна, мл. науч. сотр. лаб. методов элементного анализа ФБУН «ФНЦ МПТ УРЗН», 614045, Пермь, Россия. E-mail: alena.nikolaeva95@yandex.ru

Information about authors

Tatyana V. Nurislamova, DSc (Biology), Head of the Gas Chromatography Analysis of the Department of Analytical Chemistry Analysis, Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies, Perm, 614045, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0002-2344-3037> E-mail: nurtat@fcrisk.ru

Elena V. Stenno, Head of the Elemental Analysis Laboratory, Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies, Perm, 614045, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0001-5772-2379> E-mail: stenno@fcrisk.ru

Anna V. Nedoshitova, senior researcher at the Elemental Analysis Laboratory, Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies, Perm, 614045, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0001-6514-7239> E-mail: nedoshitova@fcrisk.ru

Galina A. Veikhman, PhD (Pharmacology), leading researcher at the Elemental Analysis Laboratory, Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies, Perm, 614045, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0002-8490-7624> E-mail: veikhman_ga@mail.ru

Kseniya O. Gileva, PhD (Chemistry), researcher at the Elemental Analysis Laboratory, Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies, Perm, 614045, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0001-6898-3646> E-mail: ksenimanilova@mail.ru

Ekaterina A. Sukhikh, junior researcher at the Elemental Analysis Laboratory, Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies, Perm, 614045, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0003-3787-6746> E-mail: suhihekaterina@mail.ru

Alena E. Nikolaeva, junior researcher at the Elemental Analysis Laboratory, Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies, Perm, 614045, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0003-3119-3477> E-mail: alena.nikolaeva95@yandex.ru