



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2015123991/15, 19.06.2015

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
19.06.2015

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 19.06.2015

(45) Опубликовано: 27.05.2016 Бюл. № 15

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: Методические указания. МУК 4.1.1483-03 Определение содержания химических элементов в диагностируемых биосубстратах, препаратах и биологически активных добавках методом масс-спектрометрии с индуктивно связанной аргоновой плазмой. Введены в действие 30.06.2003. Разделы 4, 9-12, 14. RU 2184973 C1, 10.07.2002. SU 1497569 A1, 30.07.1989. SU 1735774 A1, 23.05.1992. SU 1702322 A1, 30.12.1991. RU 2336532 C1, 20.10.2008.

Адрес для переписки:

614045, г. Пермь, ул. Монастырская, 82, ФБУН "ФНЦ медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения", директору Н.В. Зайцевой

(72) Автор(ы):

Зайцева Нина Владимировна (RU),
Уланова Татьяна Сергеевна (RU),
Вейхман Галина Ахметовна (RU),
Стенно Елена Вячеславовна (RU),
Гилева Ольга Владимировна (RU),
Недошитова Анна Владимировна (RU),
Баканина Марина Александровна (RU)

(73) Патентообладатель(и):

Федеральное бюджетное учреждение науки "Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения" (ФБУН "ФНЦ медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения") (RU)

(54) СПОСОБ ОПРЕДЕЛЕНИЯ СОДЕРЖАНИЯ КАДМИЯ, СВИНЦА, МЫШЬЯКА, ХРОМА, НИКЕЛЯ, МЕДИ, ЦИНКА, МАРГАНЦА, ВАНАДИЯ, СТРОНЦИЯ, СЕЛЕНА, ТАЛЛИЯ В КРОВИ МЕТОДОМ МАСС-СПЕКТРОМЕТРИИ С ИНДУКТИВНО СВЯЗАННОЙ ПЛАЗМОЙ

(57) Реферат:

Изобретение относится к области аналитической химии и может быть использовано в санитарно-гигиенических, экологических, лечебных и научных организациях, осуществляющих деятельность в области профпатологии и экологии человека. Сущность: выполняют отбор пробы крови и проводят пробоподготовку путем добавления к пробе концентрированной азотной кислоты, нагрева смеси и разбавления ее деионизованной водой с последующим введением подготовленной пробы в пробоотборное устройство масс-спектрометра с индуктивно связанной плазмой, проведением измерений и определением содержания

конкретного металла с использованием градуировочного графика. При этом перед добавлением в пробу крови концентрированной азотной кислоты плотностью 1,415 г/см³ в пробу вводят комплексный раствор внутреннего стандарта тербия, индия и германия в деионизованной воде с массовой концентрацией каждого указанного элемента 100 мкг/дм³ при объемном соотношении указанного комплексного раствора к пробе крови как 1:1 или 1:2 и при объемном соотношении пробы крови к концентрированной азотной кислоте как 1:2. Осуществляют нагрев смеси пробы с указанным

комплексным раствором внутреннего стандарта и с концентрированной азотной кислотой на водяной бане при температуре 65-70°C до гомогенизации. Последующее разбавление полученной смеси деионизованной водой производят путем введения последней в объеме, составляющем в сумме с объемом смеси 100 об. ч. А перед введением подготовленной пробы в пробоотборное устройство масс-спектрометра осуществляют ее центрифугирование в течение 10 минут со скоростью 2700-3000 об/мин. При этом проведение измерений в подготовленной пробе содержания конкретного металла в масс-

спектрометре проводят с использованием реакционно/столкновительной ячейки при пропускании через нее гелия со скоростью 4,5-5,0 см³/мин. При указанном измерении содержания свинца и таллия в качестве внутреннего стандарта используют тербий, при определении кадмия - индий или тербий, а при определении остальных металлов - германий. Достигается повышение чувствительности и точности анализа при одновременном уменьшении объема необходимой для анализа пробы крови. 1 з.п. ф-лы, 4 ил., 11 табл.

R U 2 5 8 5 3 6 9 C 1

R U 2 5 8 5 3 6 9 C 1



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(19) **RU** (11) **2 585 369** (13) **C1**

(51) Int. Cl.
G01N 33/84 (2006.01)

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21)(22) Application: **2015123991/15, 19.06.2015**

(24) Effective date for property rights:
19.06.2015

Priority:

(22) Date of filing: **19.06.2015**

(45) Date of publication: **27.05.2016** Bull. № 15

Mail address:

614045, g. Perm, ul. Monastyrskaja, 82, FBUN
"FNTS mediko-profilakticheskikh tekhnologij
upravlenija riskami zdorovju naselenija", direktoru
N.V. Zajtsevoj

(72) Inventor(s):

**Zajtseva Nina Vladimirovna (RU),
Ulanova Tatyana Sergeevna (RU),
Vejkhman Galina Akhmetovna (RU),
Stenno Elena Vyacheslavovna (RU),
Gileva Olga Vladimirovna (RU),
Nedoshitova Anna Vladimirovna (RU),
Bakanina Marina Aleksandrovna (RU)**

(73) Proprietor(s):

**Federalnoe byudzhetnoe uchrezhdenie nauki
"Federalnyj nauchnyj tsentr mediko-
profilakticheskikh tekhnologij upravleniya
riskami zdorovju naseleniya" (FBUN "FNTS
mediko-profilakticheskikh tekhnologij
upravleniya riskami zdorovju naseleniya") (RU)**

(54) **METHOD OF DETERMINING CONTENT OF CADMIUM, LEAD, ARSENIC, CHROMIUM, NICKEL, COPPER, ZINC, MANGANESE, VANADIUM, STRONTIUM, SELENIUM, THALLIUM IN BLOOD BY MASS SPECTROMETRY WITH INDUCTIVELY COUPLED PLASMA**

(57) Abstract:

FIELD: chemistry.

SUBSTANCE: invention relates to analytical chemistry and can be used in sanitary-hygienic, ecological, medical and research organisations, operating in area of occupational pathology and human ecology. Summary: blood is sampled and prepared by adding to sample concentrated nitric acid, heating mixture and its dilution with deionised water with subsequent introduction of prepared sample into sampling device of mass-spectrometer with inductively coupled plasma, performance of measurements and determination of content of specific metal using calibration curve. Prior to adding to blood sample with concentrated nitric acid with density of 1.415 g/cm³ in sample is introduced complex internal standard solution of terbium, indium and germanium in deionised water with weight concentration of each of said element 100 mcg/dm³ in volume ratio of above complex solution to blood sample as 1:1 or 1:2 and in volume ratio of blood sample to concentrated nitric acid as 1:2. Mixture of

sample with the above complex internal standard solution and with concentrated nitric acid is heated in water bath at a temperature of 65-70 °C to homogenisation. Further dilution of obtained mixture with deionised water is performed by introducing latter in volume of sum with volume of mixture of 100 vol parts and before prepared sample into sampler of mass spectrometer is centrifuged for 10 minutes at 2,700-3,000 rpm. At that, performance of measurements in prepared sample content of specific metal in mass spectrometer is carried out using reactive/collisional cell at passage through it of helium at a rate of 4.5-5.0 cm³/min. With specified measurement of content of lead and thallium in internal standard used is terbium, when determining cadmium are indium or terbium, and determination of other metals is germanium.

EFFECT: high sensitivity and accuracy of analysis while simultaneously reducing amount of blood sample required for analysis.

1 cl, 4 dwg, 11 tbl

RU 2 585 369 C1

RU 2 585 369 C1

Изобретение относится к области аналитической химии и может быть использовано в санитарно-гигиенических, экологических, лечебных и научных организациях, осуществляющих деятельность в области профпатологии и экологии человека при измерении массовых концентраций ванадия, хрома, марганца, никеля, меди, цинка, селена, стронция, таллия, свинца, кадмия и мышьяка в крови.

Актуальность определения тяжелых металлов и микроэлементов в биологических средах растет по мере ухудшения экологической ситуации, связанной как с работой промышленных предприятий, так и поступлением вредных и опасных химических соединений из выхлопных газов автотранспорта. Одним из механизмов токсического действия металлов является их способность встраиваться в биологически активные молекулы и ферменты, вытесняя на конкурентной основе жизненно важные элементы, изменяется микроэлементный состав в различных органах и тканях, вызывая биохимические сдвиги в организме, усугубляется развитие патогенеза и течение хронических заболеваний.

В этой связи необходима разработка и совершенствование методического обеспечения по определению количественного содержания кадмия, свинца, мышьяка, хрома, никеля, меди, цинка, марганца, ванадия, стронция, селена, таллия в цельной крови в широком диапазоне концентраций, в том числе и на уровне референтных концентраций, с использованием высокочувствительного метода масс-спектрометрии с индуктивно связанной аргоновой плазмой.

Из уровня техники известны следующие способы определения металлов в крови, а именно:

- Методические указания МУК 4.1.1897-04 «Атомно-абсорбционное измерение массовых концентраций свинца, кадмия, цинка и никеля в крови», предназначены для определения массовой концентрации свинца, кадмия, никеля и цинка в крови методом атомно-абсорбционного анализа в графитовой печи. Этот способ основан на атомизации определяемых элементов за счет нагрева пробы до высокой температуры в графитовой печи или при распылении в пламя и измерении величины поглощения характеристического излучения. При этом пределы обнаружения свинца составляют

10 мкг/дм³, кадмия - 0,4 мкг/дм³, никеля - 20 мкг/дм³, цинка - 1000 мкг/дм³ (метод 1);

- Методические указания МУК 4.1.2103-06 «Определение массовой концентрации ванадия в пробах крови методом атомно-абсорбционной спектрометрии с электротермической атомизацией», предназначены для определения массовой концентрации ванадия в пробах крови методом атомно-абсорбционного анализа в графитовой печи, обеспечивают определение ванадия в диапазоне концентраций 1,50-15,00 мкг/дм³ (метод 2);

- Методические указания МУК 4.1.1899-04 «Атомно-абсорбционное измерение массовых концентраций селена в эритроцитах и плазме крови» предназначены для определения массовой концентрации селена в эритроцитах и плазме крови методом атомно-абсорбционного анализа. Метод основан на получении летучего гидрида селена, его термическом разложении и последующем измерении резонансного поглощения линии селена на атомно-абсорбционном спектрометре с гидридной приставкой в диапазоне концентраций 0,001-0,02 мкг/дм³ (метод 3).

Недостатками указанных известных методов являются длительность проведения анализа (методы 1, 2, 3); недостаточная чувствительность (метод 1, 2); сложность подготовки проб (метод 3).

Также известен способ определения содержания тяжелых металлов в цельной крови

(Патент РФ №2184973), согласно которому обрабатывают исследуемую пробу крови кислотой, проводят последующее озоление ее, обработку полученной золы концентрированной минеральной кислотой, выпаривание до состояния влажных солей, введение фонового раствора и определение содержания металлов с помощью инструментального метода, при этом в качестве кислоты для обработки исследуемой пробы и в качестве фонового раствора используют 0,5-5,0%-ный водный раствор азотной кислоты при объемном соотношении проба: кислота как 1:1, при этом перед озолением пробу подсушивают в два этапа при температуре 110°C и 250°C, озоление ведут при температуре 430°C, в качестве концентрированной минеральной кислоты для обработки полученной золы используют концентрированную азотную кислоту, а в качестве инструментального метода используют атомно-абсорбционную спектрофотометрию. Недостатком этого известного способа является то, что:

- в процессе озоления пробы происходит потеря легко летучих соединений мышьяка, селена, что снижает точность определения;
- измерение каждого ингредиента проводится последовательно, что значительно увеличивает время проведения анализа по сравнению с измерением нескольких элементов одновременно;
- метод атомно-абсорбционной спектрофотометрии, указанный в патенте, не позволяет определять мышьяк, ванадий, стронций, селен, таллий;
- чувствительность метода не позволяет определять концентрации никеля, хрома, марганца, свинца на уровне референтных значений.

Наиболее близким к предлагаемому способу является способ, описанный в Методических указаниях МУК 4.1.1483-03 «Определение содержания химических элементов в диагностируемых биосубстратах, препаратах и биологически активных добавках методом масс-спектрометрии с индуктивно связанной аргоновой плазмой». Известный способ, охарактеризованный в указанных МУК, предназначен для определения химических элементов, в том числе, ванадия, хрома, марганца, никеля, меди, цинка, селена, стронция, таллия, свинца, кадмия и мышьяка в крови методом ICP-MS. Согласно известному способу отбирают пробу крови из локтевой вены (венозная, в условиях стационара) или из пальцев рук (капиллярная). Объем отобранной крови должен составлять не менее 1 мл. Далее производят ее пробоподготовку путем добавления к ней 0,3-1,0 мл концентрированной азотной кислоты и последующего помещения смеси в термоблок, разогретый до 115°C. Смесь выдерживают в термоблоке в течение 0,5-1,0 ч до гомогенизации пробы. Далее образец переносят в мерную пробирку, разбавляют деионизованной водой. Далее производят введение подготовленной пробы в пробоотборное устройство масс-спектрометра с индуктивно связанной плазмой, проводят измерения и определяют содержание конкретного металла с использованием ранее построенного градуировочного графика.

Однако указанный известный способ является недостаточно точным, чувствительным и селективным, т.к. не описывает конкретные условия применения октопольной реакционно/столкновительной ячейки, применения элементов сравнения (внутренний стандарт) для эффективного устранения полиатомных и изобарных наложений, транспортных помех, возможных погрешностей подготовки проб и учета дрейфа чувствительности масс-спектрометра.

Кроме того, данный метод не позволяет определять содержание некоторых металлов на уровне референтного, например хром - 0,7 мкг/дм³, ванадий - 0,1 мкг/дм³, и вместе с этим требует для анализа большую по объему пробу цельной крови.

Кроме того, известный способ не соответствует современным требованиям

метрологической аттестации, представляет лишь рекомендации в общем виде, а не точные режимы ведения анализа для различных биосубстратов.

Технический результат, достигаемый предлагаемым способом, заключается в повышении чувствительности и точности определения содержания металлов в крови на уровне от 0,05 мкг/дм³ при одновременном уменьшении объема необходимой для анализа пробы крови.

Дополнительно на повышение точности влияет и то, что подготовка пробы проходит в одной пробирке, что снижает риск ее загрязнения или потери анализата.

Проведена аттестация метрологических характеристик для концентраций в диапазонах, характерных/возможных именно для цельной крови.

Указанный технический результат достигается предлагаемым способом определения содержания кадмия, свинца, мышьяка, хрома, никеля, меди, цинка, марганца, ванадия, стронция, селена, таллия в крови методом масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой, включающим отбор пробы крови, проведение пробоподготовки путем добавления к пробе концентрированной азотной кислоты, нагрева смеси и разбавления ее деионизованной водой; введение подготовленной пробы в пробоотборное устройство масс-спектрометра с индуктивно связанной плазмой, проведение измерений и определение содержания конкретного металла с использованием градуировочного графика, при этом новым является то, что перед добавлением в пробу крови концентрированной азотной кислоты плотностью 1,415 г/см³ в пробу вводят комплексный раствор внутреннего стандарта тербий, индий и германий в деионизованной воде с массовой концентрацией каждого указанного элемента 100 мкг/дм³ при объемном соотношении указанного комплексного раствора к пробе крови как 1:1 или 1:2 соответственно и при объемном соотношении пробы крови к концентрированной азотной кислоте как 1:2 соответственно, нагрев смеси пробы с указанным комплексным раствором внутреннего стандарта и с концентрированной азотной кислотой производят на водяной бане при температуре 65-70°C до гомогенизации, а последующее разбавление полученной смеси деионизованной водой производят путем введения последней в объеме, составляющем в сумме с объемом смеси 100 об. ч, а перед введением подготовленной пробы в пробоотборное устройство масс-спектрометра осуществляют ее центрифугирование в течение 10 минут со скоростью 2700-3000 об/мин, причем проведение измерений в подготовленной пробе содержания конкретного металла в масс-спектрометре проводят с использованием реакционно/столкновительной ячейки при пропускании через нее гелия в качестве газа-реактанта со скоростью 4,5-5,0 см³/мин и при указанном измерении содержания свинца и таллия в качестве внутреннего стандарта используют тербий, при определении кадмия - индий или тербий, а при определении остальных металлов - германий.

При нагреве на водяной бане смеси пробы с комплексным раствором внутреннего стандарта и с концентрированной азотной кислотой время гомогенизации составляет 45-60 минут.

Указанный технический результат достигается за счет следующего.

Предлагаемый способ отличается от прототипа условиями пробоподготовки, выбором внутреннего стандарта для каждого определяемого элемента, а также использованием в масс-спектрометре реакционно/столкновительной ячейки с гелием для устранения полиатомных наложений.

Благодаря тому что перед добавлением в пробу крови концентрированной азотной кислоты плотностью 1,415 г/см³ вводят комплексный раствор внутреннего стандарта

тербия, индия и германия в деионизованной воде с массовой концентрацией каждого указанного элемента 100 мкг/дм³, обеспечивается повышение точности и правильности анализа, учитывая возможные погрешности, связанные с процессом подготовки проб в известном способе.

5 Благодаря тому что нагрев смеси пробы с указанным комплексным раствором внутреннего стандарта и с концентрированной азотной кислотой производят на водяной бане при температуре 65-70°С до гомогенизации, обеспечивается извлечение аналита из крови (раскрытие пробы), не происходит потеря летучих соединений, т.к. температура обработки проб достаточно низкая. Нагрев до такой температуры не требует
10 специального сложного оборудования.

Выполнение перед введением подготовленной пробы в пробоотборное устройство масс-спектрометра ее центрифугирования в течение 10 минут со скоростью 2700-3000 об/мин позволяет отделить нерастворенный углеродный остаток пробы для исключения засорения микроаэрозольного распылителя масс-спектрометра.

15 Использование при проведении измерений реакционно/столкновительной ячейки при пропускании через нее гелия в качестве газа-реактанта со скоростью 4,5-5,0 см³/мин обеспечивает разделение ионов аналита и мешающих полиатомных ионов с сохранением высокой чувствительности способа.

20 А благодаря тому что комплексный раствор внутреннего стандарта содержит тербий, индий и германий, обеспечивается как повышение чувствительности способа, так и повышение точности определения, т.к. исследования показали, что именно если при измерении содержания свинца и таллия в качестве внутреннего стандарта использовать тербий, при определении кадмия - индий или тербий, а при определении остальных
25 металлов - германий, то найденные значения этих химических элементов в реальной пробе крови будут практически полностью совпадать с аттестованными средними значениями их в сертифицированных пробах крови SERONORM.

Таким образом, заявляемый технический результат обеспечивается за счет совокупности определенных операций, их последовательности и режимов в заявляемом
30 способе, а также за счет совокупности реагентов, используемых при пробоподготовке.

Предлагаемый способ был опробован в лабораторных условиях. Для его реализации были использованы следующие вещества и оборудование:

- многоэлементный калибровочный стандарт с концентрацией 10 мг/л серебра, алюминия, мышьяка, бария, бериллия, кальция, кадмия, кобальта, хрома, цезия, меди,
35 железа, галлия, магния, марганца, натрия, никеля, свинца, рубидия, селена, стронция, таллия, урана, ванадия, цинка в 5%-ной азотной кислоте (Multi-element Calibration Standart 2A, USA);

- кислота азотная плотностью 1,415 г/см³ особо чистая по ГОСТ 701-89;

- деионизованная вода, ГОСТ Р 52501;

40 - комплексный раствор внутреннего стандарта с содержанием элементов сравнения висмута, германия, индия, лития⁶, скандия, тербия, иттрия 10 мг/дм³;

- раствор настройки чувствительности масс-спектрометра с содержанием лития,

магния, иттрия, церия, таллия, кобальта 1 мкг/дм³ или 10 мкг/дм³;

45 - аргон жидкий высокой чистоты (99,998%), ТУ-2114-005-00204760-99;

- гелий газообразный высокой чистоты (99,995%), ТУ 0271-135-31323949;

- масс-спектрометр с индуктивно связанной плазмой с октопольной реакционно/столкновительной ячейкой Agilent 7500_{сх} со следующими характеристиками:

диапазон сканирования масс, а.е.м.: 2-260;

пределы обнаружения: бериллий $\leq 1,5$ нг/дм³, индий $\leq 0,5$ нг/дм³, висмут $\leq 0,5$ нг/дм³;

чувствительность (имп./с на 1 мг/дм³): литий (7) $\geq 30 \cdot 10^6$, стронций (88) $\geq 80 \cdot 10^6$, таллий

5 (205) $\geq 40 \cdot 10^6$;

кратковременная стабильность, СКО: $\leq 3\%$;

долговременная стабильность, СКО: $\leq 4\%$;

двухзарядные ионы (церий²⁺/церий⁺): $\leq 3\%$;

10 оксидные ионы (оксид церия II/церий): $\leq 1,5\%$;

уровень фона на массе 9: < 5 имп./с;

скорость работы детектора: ≥ 100 мкс на 1 ион;

микроаэрозольный распылитель MicroMist;

перистальтический насос для подачи образца;

15 распылительная камера с электронным Пельтье-охлаждением;

диаметр инжектора 2,5 мм.

- аттестованные образцы крови SERONORM (Норвегия).

При проведении процессов приготовления растворов и подготовки проб к анализу соблюдают следующие условия:

20 - температура воздуха $(20 \pm 5)^\circ\text{C}$;

- атмосферное давление 630-800 мм рт. ст.;

- влажность воздуха от 30 до 80%.

Выполнение измерений на масс-спектрометре проводят в лабораторных помещениях, оборудованных согласно требованиям руководства по эксплуатации прибора. Градиент температуры не должен превышать $2^\circ\text{C}/\text{час}$ согласно «Инструкции и Руководству по настройке и эксплуатации масс-спектрометра с индуктивно-связанной плазмой».

Приготовление растворов

1. Основной многоэлементный стандартный образец с концентрацией массовых концентраций анализируемых элементов 10 мг/дм³.

30 2. Раствор №1 с массовыми концентрациями ионов анализируемых элементов 100 мкг/дм³.

Готовят из раствора основного многоэлементного стандартного образца с массовыми концентрациями анализируемых элементов 10 мг/дм³.

35 В мерную колбу вместимостью 50 см³ вносят автоматическим дозатором или пипеткой 0,5 см³ раствора основного многоэлементного стандартного образца с массовыми концентрациями анализируемых элементов 10 мг/дм³ и доводят объем в колбе до метки 1%-м раствором азотной кислоты. Хранят 3-5 дней в полипропиленовых пробирках.

40 3. Раствор №2 с массовыми концентрациями анализируемых элементов 50 мкг/дм³.

Готовят из раствора основного многоэлементного стандартного образца с массовыми концентрациями анализируемых элементов 10 мг/дм³.

45 В мерную колбу вместимостью 100 см³ вносят дозатором или пипеткой 0,5 см³ раствора основного многоэлементного стандартного образца с массовыми концентрациями анализируемых элементов 10 мг/дм³ и доводят объем в колбе до метки 1%-м раствором азотной кислоты. Хранят 3-5 дней в полипропиленовых пробирках.

4. Раствор №3 с массовыми концентрациями анализируемых элементов 10 мкг/дм³.

Готовят из раствора №1 с массовыми концентрациями анализируемых элементов 100 мкг/дм³.

В мерную колбу вместимостью 50 см³ вносят дозатором или пипеткой 5 см³ раствора №1 и доводят объем в колбе до метки 1%-ым раствором азотной кислоты. Хранят 3-5 дней в полипропиленовых пробирках.

5. Комплексный раствор внутреннего стандарта с массовыми концентрациями каждого элемента сравнения (германий, индий, тербий и могут быть и другие) 100 мкг/дм³.

10 Готовят из основного комплексного раствора с массовыми концентрациями элементов сравнения 10 мг/дм³.

В мерную колбу вместимостью 50 см³ вносят дозатором или пипеткой 0,5 см³ основного комплексного раствора с массовыми концентрациями каждого элемента сравнения 10 мг/дм³ и доводят объем в колбе до метки 1%-м раствором азотной кислоты. Раствор хранят в полипропиленовой пробирке 2-3 дня.

6. Комплексный раствор внутреннего стандарта с массовыми концентрациями каждого элемента сравнения (германий, индий, тербий) 1 мкг/дм³.

20 0,5 см³ комплексного раствора внутреннего стандарта с массовыми концентрациями элементов сравнения 100 мкг/дм³ вносят дозатором или пипеткой в мерную колбу вместимостью 50 см³ и доводят объем 1%-м раствором азотной кислоты до метки. Переливают в полипропиленовую пробирку. Используют свежеприготовленным.

7. Раствор азотной кислоты 1%-й.

25 Отмеренные дозатором или пипеткой 4,7 см³ концентрированной азотной кислоты плотностью 1,415 г/см³ смешивают с 493 см³ деионизованной воды, отмеренной цилиндром. Хранят в полиэтиленовой посуде.

8. Настроечный раствор с массовыми концентрациями лития, магния, иттрия, церия, таллия, кобальта 1 мкг/дм³. Применяют без дополнительных процедур подготовки.

30 Построение градуировочного графика производят с использованием растворов, приведенных в таблице 1.

Градуировочную характеристику устанавливают ежедневно на приготовленных градуировочных растворах. Рабочую серию, состоящую из 5-6 растворов, готовят непосредственно перед использованием путем разведения рабочих растворов определяемых элементов и комплексного раствора, содержащего элементы сравнения (внутренний стандарт) тербий, индий, германий (таблица 1).

Определение градуировочной зависимости, обработка и хранение результатов градуировки выполняются программным обеспечением масс-спектрометра.

40 Предлагаемый способ осуществляют следующим образом.

- Производят отбор проб крови в химически чистые пробирки с добавлением антикоагулянта (гепарин) или в вакуумные пробирки с внесенным антикоагулянтом.

- Далее проводят подготовку проб крови способом кислотного растворения как наиболее оптимальным при проведении рутинного клинического анализа. Для этого

45 пробу крови объемом 0,1 см (или 0,2 см³) дозатором вносят в конические градуированные пробирки из полипропилена вместимостью 15 см³, дозатором добавляют 0,1 см³ комплексного раствора внутреннего стандарта тербия, индия,

германия с массовой концентрацией каждого элемента сравнения 100 мкг/дм³ и добавляют 0,2 см³ (или 0,4 см³) концентрированной азотной кислоты плотностью 1,415 г/см³. Пробирку закрывают крышкой, взбалтывают и нагревают на водяной бане при температуре (65-70)°С до гомогенизации, преимущественно, 45-60 мин. Затем доводят до 10 см³ деионизованной водой, центрифугируют 10 мин со скоростью 2700-3000 об/мин. На этом этап пробоподготовки закончен.

- Подготовленную для анализа пробу переносят в пробирку автоматического пробоотборника масс-спектрометра и для проведения измерений массовых концентраций химических элементов: кадмия, свинца, мышьяка, хрома, никеля, меди, цинка, марганца, ванадия, стронция, селена, таллия. Причем проведение измерений в подготовленной пробе содержания конкретного металла в масс-спектрометре проводят с использованием реакционно/столкновительной ячейки при пропускании через нее гелия в качестве газа-реактанта со скоростью 4,5-5,0 см³/мин.

При реализации предлагаемого способа готовят две параллельные пробы крови, одновременно готовят холостую пробу. Можно еще приготовить и контрольную (проверочную) пробу. В качестве указанной контрольной пробы могут служить пробы крови с известной концентрацией (например, аттестованные образцы крови SERONORM (Норвегия)) или пробы с добавкой известного количества определяемого элемента.

Для каждой серии измерений готовят не менее двух холостых проб, повторяя процедуру подготовки проб, содержащих все компоненты, кроме исследуемой пробы. При этом используют посуду из той же партии, которая используется для анализа, и добавляют реактивы, что и в анализируемых пробах.

Массовая концентрация внутреннего стандарта в комплексном растворе должна быть одинаковой в градуировочных растворах, в анализируемых и в холостых пробах.

При измерении свинца и таллия в качестве внутреннего стандарта рекомендуется использовать тербий, при определении кадмия - индий или тербий, при определении остальных элементов - германий.

При измерении растворов проб с массовой концентрацией выше 25 мкг/дм³ для таллия и свинца и 50 мкг/дм³ для остальных элементов в преимущественном варианте рекомендуется провести дополнительное разбавление пробы деионизованной водой, учитывая данное разбавление при вычислении результатов (коэффициент К).

Концентрацию химических элементов в пробе крови определяют с использованием градуировочного графика.

Результат определения представляется как среднее из измерений двух параллельных проб.

Массовую концентрацию определяемого элемента в крови рассчитывают по формуле:

$$C = \frac{(\bar{a} - \bar{x}_n) \cdot K \cdot V_1}{V_0}, \text{ где}$$

C - массовая концентрация определяемого элемента в крови, мкг/дм³;

\bar{a} - среднее значение (определено по градуировочному графику) массовой концентрации элемента в растворе пробы крови, мкг/дм³;

\bar{x}_n - среднее значение (определено по градуировочному графику) массовой концентрации элемента в растворе холостой пробы, мкг/дм³;

K - коэффициент разбавления;

V_1 - объем пробы, полученный в результате пробоподготовки, дм^3 ;

V_0 - объем пробы крови, взятой для анализа, дм^3 .

Полученные результаты, на примере измерений таллия и ванадия в крови (рабочая проба) предлагаемым способом, приведены в таблицах 2 и 3 (по этим значениям рассчитывают показатели повторяемости и воспроизводимости результатов). Одновременно по результатам определений (X_n) у указанных металлов, приведенным в таблицах 2 и 3 соответственно, можно судить о чувствительности метода (получены значения вблизи нижней границы диапазона).

Для расчета относительной погрешности предлагаемого способа использовали способ «введено-найден».

Для этого проводят анализ проб крови с добавлением в них определенного количества анализируемого компонента (добавка составляет 50-150% от найденной концентрации металла в рабочей пробе), в данном примере таллия и ванадия, для выяснения правильности и точности заявляемого способа (относительная погрешность). Полученные результаты измерений таллия и ванадия в подготовленной пробе с его добавкой в пробу крови приведены в таблицах 4 и 5 соответственно. В данном примере величина добавки таллия в пробу крови была равна $0,05 \text{ мкг/дм}^3$, добавка ванадия $0,5 \text{ мкг/дм}^3$. Среднее обнаруженное значение внесенной добавки таллия составило $0,057 \text{ мкг/дм}^3$, добавки ванадия - $0,49 \text{ мкг/дм}^3$.

Данные, приведенные в таблицах 4 и 5, показывают, что предлагаемый способ характеризуется высокой точностью и правильностью анализа.

Также в ходе лабораторных испытаний предлагаемого способа были установлены следующие его характеристики: диапазон измерений 12-ти элементов в крови, значения показателей точности, правильности, повторяемости и внутрилабораторной прецизионности. Полученные данные приведены в таблице 6.

Приведенные в таблице 6 данные показывают, что предлагаемый способ позволяет с высокой точностью определять в крови 12 химических элементов в диапазоне концентраций $0,05-15000 \text{ мкг/дм}^3$. Чувствительность заявляемого способа позволяет обнаружить низкие концентрации, в том числе на уровне референтных значений, а также высокие концентрации, связанные с интоксикацией организма химическими элементами указанных металлов.

В ходе лабораторных испытаний также проводили контроль результатов анализа реальных проб крови путем сопоставления со стандартными образцами крови SERONORM® L1, L2, L3 (Норвегия).

Результаты определения 12 элементов в стандартных образцах крови SERONORM уровня L1 и L2 (количество параллельных опытов $n=5$) приведены на Рис. 1. и Рис. 2. На Рис. 1 приведены результаты определения кадмия, свинца, мышьяка, хрома, никеля, меди, цинка, марганца, ванадия, стронция, селена, таллия в % относительно сертифицированных значений в образцах крови SERONORM уровня L1, на Рис. 2 - результаты определения кадмия, свинца, мышьяка, хрома, никеля, меди, цинка, марганца, ванадия, стронция, селена, таллия в % относительно сертифицированных значений в образцах крови SERONORM уровня L2.

Из представленных на Рис. 1 и 2 диаграмм видно, что содержание 12-ти химических элементов в сертифицированных пробах крови SERONORM уровней L1 и L2 соответствует диапазону установленных заявляемым способом их концентраций в реальных пробах крови, что доказывает точность предлагаемого способа.

В ходе лабораторных испытаний устанавливали влияние использования стандартного режима и использование реакционно/столкновительной ячейки при пропускании через нее гелия в качестве газа-реактанта со скоростью 4,5-5,0 см³/мин на результат анализа аттестованных проб крови на примере определения ванадия (таблица 7) и влияние различных элементов сравнения (тербия, индия, германия) комплексного раствора внутреннего стандарта на результат анализа аттестованных проб крови на примере определения ванадия, кадмия, свинца (таблица 8).

Данные, приведенные в таблице 7, показывают, что погрешность определения содержания металлов (на примере ванадия для различных концентраций) в аттестованном образце с применением реакционно/столкновительной ячейки и внутреннего стандарта (элемент сравнения Ge) значительно ниже, чем при работе в стандартном режиме.

Данные, приведенные в таблице 8, показывают значение выбранного внутреннего стандарта (элемента сравнения) на результат анализа аттестованного образца крови. Из таблицы видно, что, например, при измерении кадмия более эффективно (снижение значений погрешности анализа) использовать индий или тербий, при измерении свинца (особенно для низких концентраций) - тербий по сравнению с германием, а для ванадия - германий по сравнению с индием и тербием.

В таблице 9 приведены условия реализации предлагаемого способа в реакционном режиме с применением гелия в качестве газа-реактанта с использованием реакционно/столкновительной ячейки. При этом перед проведением анализа, необходимо чтобы газ-реактант заполнил все подающие пути и реакционную ячейку, установить скорость потока гелия 10 мл/мин и оставить прибор на 30 минут для стабилизации, после чего можно проводить измерение аналитического сигнала.

Метод масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой ICP-MS обладает высокой селективностью, однако при анализе биообъектов сложного состава могут возникнуть интерференционные влияния (полиатомные наложения). Естественное содержание хлорид-ионов в составе биосубстратов обуславливает интерференционное наложение хлорид ионов ClO⁺ при определении ионов ванадия V⁵¹, ионов AgCl⁺ при определении мышьяка As⁷⁵. Плазмообразующие газы также могут вызывать полиатомные помехи: определению ионов селена Se⁸⁰ мешает наложение сигналов дважды заряженного иона аргона ⁴⁰Ar²⁺, ионам хрома Cr⁵²-⁴⁰Ar¹²C⁺ и ³⁶Ar¹⁶O⁺. Такие помехи и устраняются предлагаемым способом с помощью реакционно-столкновительной обработки экстрагируемой плазмы. Для этого устанавливали оптимальную скорость потока газа - гелия, заполняющего реакционно/столкновительную ячейку. Полученные данные приведены на Рис. 1, 2, 3 и 4. На указанных рисунках представлено графическое изображение зависимости интенсивности аналитических сигналов определяемых ионов, а также мешающих их определению полиатомных ионов от скорости потока гелия: Рис. 3 - определение ионов ванадия; Рис. 4 - определение ионов мышьяка.

Анализ приведенного графического изображения на Рис. 3 и Рис. 4 показывает, что при скорости потока газа-реактанта - гелия, 2-3 см³/мин разделения не происходит. Оптимальное подавление мешающего влияния без потери чувствительности при определении металлов предлагаемым способом происходит при скорости потока гелия 4,5-5,0 см³/мин. Необходимо отметить, что такое добавление гелия в плазмообразующий

газ приводит к минимизации интенсивности полиатомных ионов из группы $^{40}\text{Ar}_2^+$, $^{40}\text{Ar}^{12}\text{C}^+$ и $^{36}\text{Ar}^{16}\text{O}^+$.

В таблице 10 приведены рекомендуемые элементы внутреннего сравнения для каждого измеряемого элемента, диапазоны измерения и массы изотопов, используемых при измерении.

Таблица 11 показывает различие при определении ванадия предлагаемым способом и методом прототипа.

Таким образом, заявляемый способ характеризуется следующими преимуществами перед известным:

- более высокой точностью и чувствительностью;
- применением реакционной ячейки для эффективного устранения полиатомных и изобарных наложений;
- применением способа «внутреннего стандарта» для снижения транспортных помех, погрешностей подготовки проб, дрейфа чувствительности масс-спектрометра;
- более простым способом подготовки проб, проходящим практически в одной пробирке, что снижает риск загрязнения пробы от посуды и возможные потери при необходимости переноса пробы, что также влияет на точность определения;
- проведена метрологическая аттестация для концентраций в диапазонах, характерных/возможных именно для цельной крови.

Таблица 1

Приготовление растворов для построения градуировочного графика (объем полученного раствора 5 см³)

Номер раствора	1	2	3	4	5	6	7
Массовая концентрация элемента в градуировочных растворах, мкг/дм ³	0	0,1	0,5	1,0	5,0	10,0	50,0
Объем раствора № 3 10 мкг/дм ³ , см ³	-	0,05	-	0,5	-	-	-
Объем раствора № 2 50 мкг/дм ³ , см ³	-	-	0,05	-	0,5	-	-
Объем раствора № 1 100 мкг/дм ³ , см ³	-	-	-	-	-	0,5	2,5
Объем комплексного раствора внутреннего стандарта 100 мкг/дм ³ , см ³	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05
Объем раствора 1% азотной кислоты, см ³	4,95	4,90	4,90	4,45	4,45	4,45	2,45

Таблица 2

Результаты анализа рабочих проб крови (содержание таллия), мкг/дм³

L , номер результата $\ell = 1, L$	N , число параллельных определений $n = 1, N$	X_n , результат параллельного определения	\bar{X}_ℓ , среднее арифметическое параллельных определений, $N = 2$	S_ℓ^2 , значения выборочных дисперсий
5	1	0,068	0,057	0,000242
	2	0,046		
10	1	0,078	0,0665	0,0002645
	2	0,055		
15	1	0,066	0,057	0,000162
	2	0,048		
20	1	0,066	0,058	0,000128
	2	0,050		
25	1	0,072	0,074	8E-6
	2	0,076		
30	1	0,059	0,0595	5E-7
	2	0,060		
35	1	0,064	0,0655	4,5E-6
	2	0,067		
40	1	0,080	0,069	0,000242
	2	0,058		
45	1	0,090	0,0885	4,5E-6
	2	0,087		
50	1	0,08	0,075	5E-5
	2	0,070		
55	1	0,089	0,0845	4,05E-5
	2	0,080		
60	1	0,080	0,077	1,8E-5
	2	0,074		

Таблица 3

Результаты анализа рабочих проб крови (содержание ванадия), мкг/дм³

L , номер результата $\ell = 1, L$	N , число параллельных определений $n = 1, N$	X_n , результат параллельного определения	\bar{X}_ℓ , среднее арифметическое параллельных определений, $N = 2$	S_ℓ^2 , значения выборочных дисперсий
30	1	0,354	0,3395	0,0004205
	2	0,325		
35	1	0,322	0,3535	0,001985
	2	0,385		
40	1	0,372	0,321	0,005202
	2	0,27		
45	1	0,255	0,3205	0,00858
	2	0,386		
50	1	0,394	0,3905	2,45E-5
	2	0,387		
55	1	0,280	0,2685	0,0002645
	2	0,257		

Таблица 4

Результаты анализа проб крови без добавки и с добавкой таллия 0,05 мкг/дм³

Номер результата анализа, $L = L'$	Результаты анализа пробы без добавки (рабочая проба из табл.2), \bar{X}_t	Результаты анализа пробы с добавкой, \bar{X}'_t	Значение экспериментально найденной величины добавки $\bar{\bar{X}}_{at} = \bar{X}'_t - \bar{X}_t$
1	0,057	0,110	$X=0,110-0,057=0,053$
2	0,0665	0,134	$X=0,134-0,0665=0,0675$
3	0,057	0,114	$X=0,114-0,057=0,057$
4	0,058	0,128	$X=0,128-0,058=0,07$
5	0,074	0,128	$X=0,128-0,074=0,054$
6	0,0595	0,114	$X=0,114-0,0595=0,0545$
7	0,0655	0,114	$X=0,114-0,0655=0,0485$
8	0,069	0,140	$X=0,140-0,069=0,071$
9	0,0885	0,146	$X=0,146-0,0885=0,0575$
10	0,075	0,129	$X=0,129-0,075=0,054$
11	0,0845	0,132	$X=0,132-0,0845=0,0475$
12	0,077	0,130	$X=0,130-0,077=0,053$
$L=12$	$\sum_{t=1}^L \bar{X}_t = 0,8315$	$\sum_{t'=1}^{L'} \bar{X}'_t = 1,519$	$\sum_{t=1}^L \bar{\bar{X}}_{at} = \sum_{t'=1}^{L'} \bar{X}'_t - \sum_{t=1}^L \bar{X}_t$ $0,6875=1,519-0,8315$

Таблица 5

Результаты анализа проб крови без добавки и с добавкой ванадия 0,5 мкг/дм³

Номер результата анализа, $L = L'$	Результаты анализа пробы без добавки (рабочая проба), \bar{X}_t	Результаты анализа пробы с добавкой, \bar{X}'_t	Значение экспериментально найденной величины добавки $\bar{\bar{O}}_{at} = \bar{X}'_t - \bar{X}_t$
1	0,3395	0,868	$\bar{\bar{O}}=0,868-0,3395=0,5285$
2	0,3535	0,844	$\bar{\bar{O}}=0,844-0,3535=0,4905$
3	0,321	0,785	$\bar{\bar{O}}=0,785-0,321=0,464$
4	0,3205	0,849	$\bar{\bar{O}}=0,849-0,3205=0,5285$
5	0,3905	0,886	$\bar{\bar{O}}=0,886-0,3905=0,4955$
6	0,2685	0,715	$\bar{\bar{O}}=0,715-0,2685=0,4465$
$L=6$	$\sum_{t=1}^L \bar{X}_t = 1,9935$	$\sum_{t'=1}^{L'} \bar{X}'_t = 4,947$	$\sum_{t=1}^L \bar{\bar{O}}_{at} = \sum_{t'=1}^{L'} \bar{X}'_t - \sum_{t=1}^L \bar{X}_t$ $2,9535=4,947-1,9935$

Таблица 6

Диапазоны измерений предлагаемым способом, значения показателей точности, правильности, повторяемости, внутрилабораторной прецизионности, референтные концентрации

5	Диапазон измерений в крови, мкг/дм ³	Показатели прецизионности (относительные значения), %		Показатель точности (границы относительной погрешности при p=0,95), ± δ, %	Референтные* значения в крови, мкг/дм ³
		стандартное отклонение повторяемости, σ _r	стандартное отклонение внутри- лабораторной прецизионности, σ _{Rt}		
10	ванадий				
	От 0,1 до 1 включ.	16	12	32	0,1-0,87
	Св. 1 до 50 включ.	4,2	8,3	24	
	хром				
15	От 0,5 до 5 включ.	13	12	35	0,7-28
	Св. 5 до 25 включ.	11	12	28	
	Св. 25 до 100 включ.	4,6	5,7	13	
	марганец				
	От 5 до 25 включ.	7,5	12	31	10,3-11,5
	Св. 25 до 100 включ.	6,4	5,7	12	
	никель				
20	От 1 до 25 включ.	6,0	12	27	1,0-28
	Св. 25 до 100 включ.	5,1	6,3	14	
	медь				
	От 200 до 5 000 включ.	2,3	5,0	13	900-1900
	цинк				
	От 1000 до 15 000 включ.	4,2	3,9	10	7000-12000
25	селен				
	От 25 до 250 включ.	14	10	22	58-234
	Св. 250 до 1000 включ.	6,3	6,6	14	
	стронций				
	От 10 до 250 включ.	6,9	8,2	19	15-60*
	Св. 250 до 1000 включ.	4,2	6,0	13	
	таллий				
30	От 0,05 до 5 включ.	14	14	32	<5
	Св. 5 до 100 включ.	9	11	24	
	свинец				
	от 0,1 до 1 включ.	12	18	36	<250
	св. 1 до 100 включ.	8	12	24	
35	св. 100 до 1500 включ.	4	6	12	
	кадмий				
	от 0,05 до 1 включ.	13	18	36	0,3-1,2
	св. 1 до 100 включ.	5	10	20	
	св. 100 до 1000 включ.	2	5	10	
	мышьяк				
40	от 0,1 до 1 включ.	13	19	38	2-23
	св. 1 до 100 включ.	10	17	34	
	св. 100 до 500 включ.	7	11	22	

* Референтные значения – Тиц Н. Клиническое руководство по лабораторным тестам
М.: Юнимед-пресс, 2003, 960 с.

Таблица 7

Результаты измерения проб крови SERONORM® в стандартном режиме и с применением реакционно/столкновительной ячейки и внутреннего стандарта (германий)

Уровень аттестованной крови SERONORM	Аттестованное среднее значение, мкг/дм ³	Найденное значение в стандартном режиме, мкг/дм ³	Погрешность от среднего, %	Найденное среднее значение с реакционно/столкновительной ячейкой и внутренним стандартом Ge, мкг/дм ³	Погрешность от среднего, %
Ванадий в крови					
L1 (n=5)	1,1	2,4	118,2	1,23	10,2
L2 (n=5)	5,9	12,35	102,8	5,5	6,8
L3 (n=5)	13,0	21,3	63,8	12,46	4,15

Таблица 8

Результаты измерения проб крови SERONORM® с использованием различных элементов сравнения (внутренний стандарт)

Уровень аттестованной крови SERONORM	Аттестованное среднее значение, мкг/дм ³	Найденные значения, мкг/дм ³					
		германий	±σ, %	индий	±σ, %	тербий	±σ, %
Ванадий в крови							
L1 (n=10)	1,1	1,01	8	1,83	66	1,75	59
L2 (n=10)	5,9	6,01	1,9	7,87	72,7	7,8	32,2
L3 (n=10)	13,0	12,8	1,9	15,19	16,85	14,35	10,4
Кадмий в крови							
L1 (n=10)	0,67	0,31	52,3	0,66	1,5	0,61	6,15
L2 (n=10)	6,5	6,16	5,23	6,44	1,0	6,59	1,38
L3 (n=10)	12,3	10,31	16,18	–	–	11,33	7,89
Свинец в крови							
L1 (n=10)	14,3	20,28	41,82	–	–	16,84	17,76
L2 (n=10)	336,0	330,89	1,52	–	–	348,61	3,75
L3 (n=10)	638,0	609,47	4,47	–	–	663,83	4,05

Таблица 9

Условия выполнения анализа в реакционном режиме с реакционно/столкновительной ячейкой на примере для масс-спектрометра Agilent 7500_{сх}

	Параметр	Значение
5	Мощность высокочастотного сигнала (Вт)	1500 – 1600
	Расстояние от горелки до отбирающего конуса для анализа крови (мм)	7,2
	Расстояние от горелки до отбирающего конуса для анализа мочи (мм)	9,0
10	Смещение горелки по горизонтали (мм)	-0,2
	Смещение горелки по вертикали (мм)	0,8
	Скорость потока газа носителя (л/мин)	0,9
	Скорость потока поддувочного газа (л/мин)	0,34
15	Насос для распылителя (об/мин)	0,1
	Температура распылительной камеры (°C)	2
	Вытягивающая линза 1 (В)	-2,7
	Вытягивающая линза 2 (В)	-141,5
20	Смещающая омега-линза для 7500 _{сх} (В)	-22
	Омега-линза (отделяет ионы) для 7500 _{сх} (В)	0,2
	Линза на входе реакционной ячейки (В)	-40
	Линза, фокусирующая на квадруполь (В)	-8
25	Линза на выходе реакционной ячейки	-66
	Высокочастотное напряжение на октополе (В)	150
	Смещающее напряжение на октополе (В)	-18
	Смещающее напряжение на квадруполе (В)	-16
30	Период интегрирования при концентрации до 50 мкг/л (сек)	0,50
	Скорость подачи гелия (мл/мин)	5,5
	Скорость подачи образца (мл/мин)	0,4

35

40

45

Таблица 10

Диапазоны измерения, рекомендуемые элементы внутреннего сравнения и массы изотопов, используемых при измерении

Наименование определяемого элемента	Массы изотопов, используемых при измерении	Диапазон измерений в крови, мкг/дм ³	Элемент внутреннего сравнения
Ванадий	51	От 0,1 до 50	Ge ⁷²
Хром	53	От 0,5 до 100	Ge ⁷²
Марганец	55	От 5 до 100	Ge ⁷²
Никель	60	От 1 до 100	Ge ⁷²
Медь	63	От 200 до 5 000	Ge ⁷²
Цинк	66	От 1000 до 15 000	Ge ⁷²
Селен	82	От 25 до 1 000	Ge ⁷²
Стронций	88	От 10 до 1 000	Ge ⁷²
Таллий	205	От 0,05 до 100	Tb ¹⁵⁹
Свинец	206	От 0,1 до 1500	Tb ¹⁵⁹
Кадмий	111	От 0,05 до 1000	In ¹¹⁵ , Tb ¹⁵⁹
Мышьяк	75	От 0,1 до 500	Ge ⁷²

Таблица 11

Сравнение результатов, полученных по ванадию предлагаемыми и известными по прототипу способами

Уровень	Аттестованное значение/среднее, мкг/л	Найденное среднее значение (по способу прототипа), мкг/л	Погрешность от среднего, %	Найденное среднее значение (по предлагаемому способу), мкг/л	Погрешность от среднего, %
кровь					
L1 (n = 5)	0.7 – 1.5 / 1.1	2.4	118.2	1.23	10.2
L2 (n = 5)	4.9 – 6.9 / 6.1	12.35	102.8	5.5	6.8
L3 (n = 5)	10.6 – 15.4 / 13.0	21.3	63.8	12.46	4.15

Формула изобретения

1. Способ определения содержания кадмия, свинца, мышьяка, хрома, никеля, меди, цинка, марганца, ванадия, стронция, селена, таллия в крови методом масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой, включающий отбор пробы крови, проведение пробоподготовки путем добавления к пробе концентрированной азотной кислоты, нагрева смеси и разбавления ее деионизованной водой, введение подготовленной пробы в пробоотборное устройство масс-спектрометра с индуктивно связанной плазмой, проведение измерений и определение содержания конкретного металла с использованием градуировочного графика, отличающийся тем, что перед добавлением в пробу крови концентрированной азотной кислоты плотностью 1,415 г/см³ в пробу вводят

комплексный раствор внутреннего стандарта тербия, индия и германия в деионизованной воде с массовой концентрацией каждого указанного элемента 100 мкг/дм³ при объемном соотношении указанного комплексного раствора к пробе крови как 1:1 или 1:2 соответственно и при объемном соотношении пробы крови к концентрированной азотной кислоте как 1:2 соответственно, нагрев смеси пробы с указанным комплексным раствором внутреннего стандарта и с концентрированной азотной кислотой производят на водяной бане при температуре 65-70°C до гомогенизации, а последующее разбавление полученной смеси деионизованной водой производят путем введения последней в объеме, составляющем в сумме с объемом смеси 100 об. ч., а перед введением подготовленной пробы в пробоотборное устройство масс-спектрометра осуществляют ее центрифугирование в течение 10 минут со скоростью 2700-3000 об/мин, причем проведение измерений в подготовленной пробе содержания конкретного металла в масс-спектрометре проводят с использованием реакционно/столкновительной ячейки при пропускании через нее гелия в качестве газа-реактанта со скоростью 4,5-5,0 см³/мин и при указанном измерении содержания свинца и таллия в качестве внутреннего стандарта используют тербий, при определении кадмия - индий или тербий, а при определении остальных металлов - германий.

2. Способ по п. 1, отличающийся тем, что при нагреве на водяной бане смеси пробы с комплексным раствором внутреннего стандарта и с концентрированной азотной кислотой время гомогенизации составляет 45-60 минут.

25

30

35

40

45

Способ определения содержания кадмия, свинца, мышьяка, хрома, никеля, меди, цинка, марганца, ванадия, стронция, селена, таллия в крови методом масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой

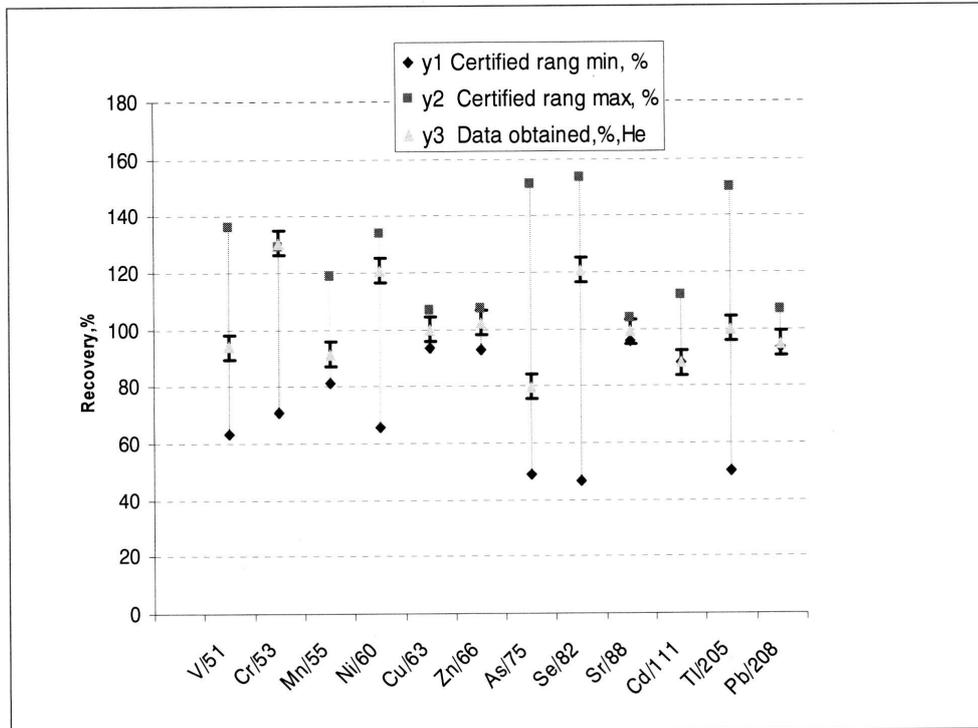


РИС. 1

Способ определения содержания кадмия, свинца, мышьяка, хрома, никеля, меди, цинка, марганца, ванадия, стронция, селена, таллия в крови методом масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой

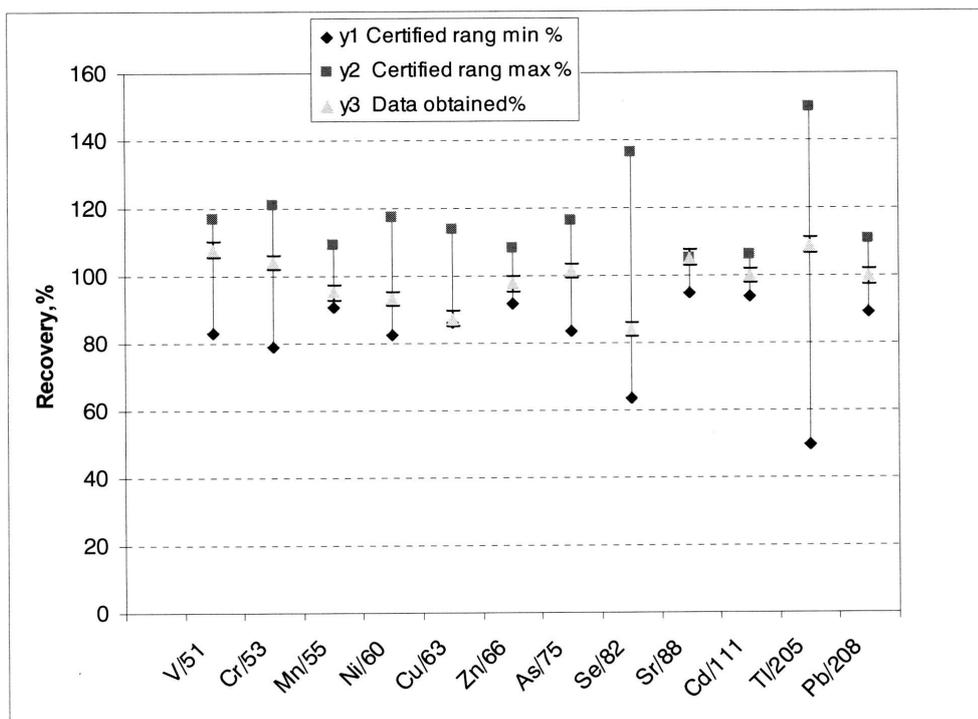


РИС. 2

Способ определения содержания кадмия, свинца, мышьяка, хрома, никеля, меди, цинка, марганца, ванадия, стронция, селена, таллия в крови методом масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой

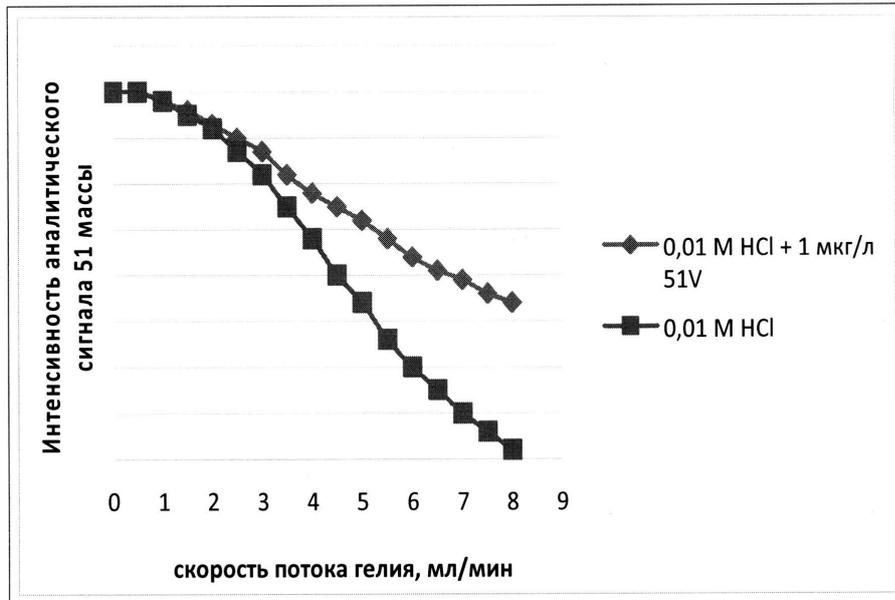


РИС.3

Способ определения содержания кадмия, свинца, мышьяка, хрома, никеля, меди, цинка, марганца, ванадия, стронция, селена, таллия в крови методом масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой

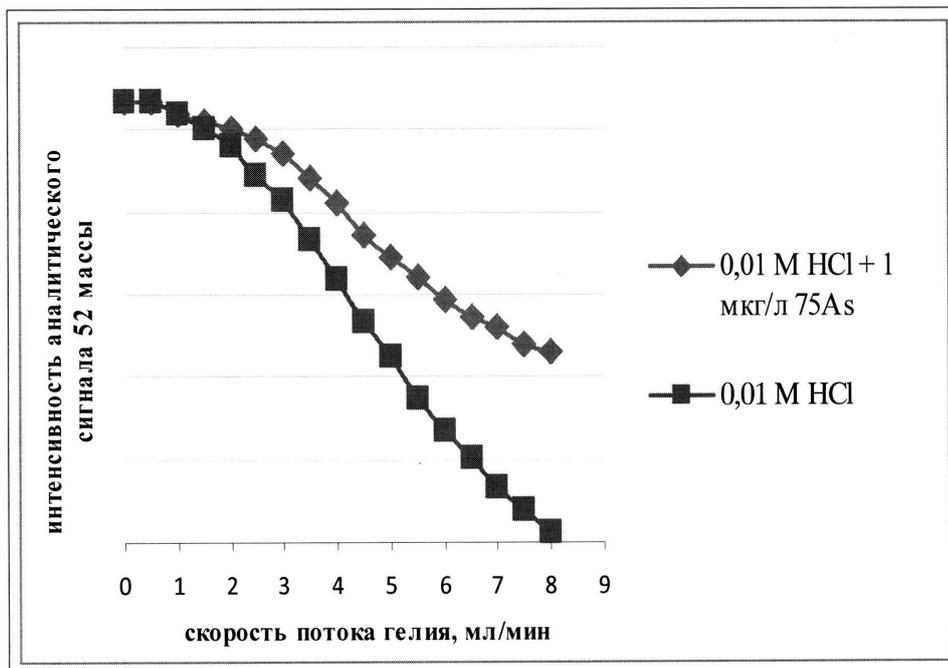


РИС.4