

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

МЕТОДОЛОГИЯ ОЦЕНКИ КОНТРОЛЯ КАЧЕСТВА ПРИ ОПРЕДЕЛЕНИИ ТОКСИЧЕСКИХ ЭЛЕМЕНТОВ В МОЧЕ МЕТОДОМ МАСС-СПЕКТРОМЕТРИИ С ИНДУКТИВНО СВЯЗАННОЙ ПЛАЗМОЙ

Ю.Н. Лобанова^{1,2}, Т.В. Коробейникова^{1,3}, Е.П. Серебрянский², Г.Д. Морозова⁴

¹ ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»,
117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6

² ООО «Микронутриенты»,
105082, Москва, пер. Переведеновский, 13, стр. 8

³ Первый Московский государственный медицинский университет
имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет),
119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

⁴ ФГБУ «Научно-клинический центр токсикологии им. С.Н. Голикова ФМБА России»,
192019, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, д. 1

РЕЗЮМЕ. Контроль качества в современной лабораторной практике включает в себя определение метрологических характеристик, таких как воспроизводимость, правильность и прецизионность. В работе проведена оценка качества определения токсических элементов в моче методом масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой согласно ГОСТ Р 53133.2-2008. Измерение химических элементов (Hg, As, Pb, Cd, Tl) в контрольных материалах мочи методом масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой показало допустимую повторяемость и прецизионность. Установлено, что повторяемость результатов приемлема, так как коэффициент внутрисерийной вариации метода не превышает половины максимально допустимого значения коэффициента общей аналитической вариации. Таким образом, учитывались случайные и систематические ошибки. Оценка лабораторного контроля качества определения токсических элементов в моче методом масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой выявила возможность использования этого метода в клинико-диагностических и научных лабораториях.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: моча, ртуть, мышьяк, свинец, кадмий, таллий, масс-спектрометрия, метрологические характеристики.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время клиническая лабораторная диагностика является одним из активно развивающихся направлений современной медицины. Одной из приоритетных задач современной лаборатории является выбор оптимального метода, который позволит получать информацию о состоянии организма и применять ее для диагностики болезней, а также контроля за ходом лечения больных. В связи с этим постоянно проводится поиск высокоточных, чувствительных и эффективных методов анализа и подбор соответствующего лабораторного оборудования для

проведения лабораторных тестов (Скальный и др., 2009; Дрогобужская, 2017).

Определение содержания основных токсиантов (свинец, мышьяк, ртуть, кадмий и др.) в биосредах, чаще всего является доказательством неблагоприятного техногенного воздействия и отражает потенциальные риски для здоровья человека. Избыток поллютантов может оказывать, как прямое токсическое воздействие, так и косвенное, проявляя антагонистические свойства при взаимодействии с эссенциальными элементами в организме человека (Еремин и др., 2010; Гилева и др., 2014; Уланова и др. 2014).

* Адрес для переписки:
Коробейникова Татьяна Викторовна
E-mail: tatcvetk@yandex.ru

Неинвазивным доступным биосубстратом для анализа токсичных элементов может являться моча. Она содержит продукты катаболизма и другие вещества, от которых организм избавляется в процессе обмена веществ. В целом анализ содержимого мочи отражает процесс выведения веществ при загрязнении токсическими веществами внутренней среды организма (Оберлис и др. 2008; Velez-Quinones et al., 2018).

Качество результата исследования зависит от многих факторов (качества реактивов и оборудования, квалификации лаборантов), однако важное значение имеет качество метода. Для объективной оценки аналитических качеств метода рекомендуется оценка его аналитической надежности. В наибольшей степени современным требованиям точности, селективности, производительности соответствует метод определения содержания химических элементов с помощью масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой (ИСП-МС). Данный метод имеет низкие пределы обнаружения (микрограмм на миллилитр), высокую воспроизводимость и сходимость результатов, требует небольших объемов биологических субстратов для анализа и имеет большую производительность (Уланова и др. 2018; Brodzka et al., 2018; Paglia et al., 2018).

Ц е л ь р а б о т ы – обосновать возможность использования в клинико-диагностической лаборатории метод масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой и его соответствие ГОСТ Р 53133.2-2008 «Технологии лабораторные клинические контроль качества клинических лабораторных исследований. Часть 2. Правила проведения внутрилабораторного контроля качества количественных методов клинических лабораторных исследований с использованием контрольных материалов». В клинико-диагностической лаборатории проводят контроль качества количественного определения различных лабораторных показателей согласно данному национальному стандарту.

Основными критериями, по которым оценивается метод в клинической лабораторной диагностике, являются следующие: воспроизводимость, правильность, специфичность и чувствительность. В метрологии для определения точности лабораторных результатов измерений используют такие характеристики, как правильность и прецизионность.

Правильность – это степень близости среднего значения, полученного на основании большой

серии результатов измерений (или результатов испытаний), к принятому опорному значению. Прецизионность характеризуется степенью схождения друг к другу независимых результатов измерений, полученных в конкретных регламентированных условиях. В любой лабораторной практике есть неизбежные случайные погрешности, присущие каждой измерительной процедуре и факторы, оказывающие влияние на результат измерения, которые не поддаются полному контролю. Повышение надежности лабораторных методов, направлены на улучшение аналитических качеств с одной стороны и на повышение диагностической информативности с другой стороны (Лисецкая, 2005).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Анализ мочи на содержание мышьяка, свинца, кадмия, ртути и таллия выполнен методом ИСП-МС по изотопам мышьяк-75, свинец-208, кадмий-111, ртуть-202, таллий-205 в соответствии с методикой МВИ 01-2009. Методика аттестована в ФГУП «УНИИМ», свидетельство об аттестации № 223.1.07.13.10/2009. Для измерений использован квадрупольный масс-спектрометр NexION 300D (PerkinElmer, США) s/n 81DN2062801 в комплекте с компьютером и специализированным программным обеспечением, исследование выполняли в клинико-диагностической лаборатории ООО «Микронутриенты» (Москва).

Метод ИСП-МС основан на термической атомизации исследуемой пробы в высокотемпературной плазме и последующей регистрации потоков ионов определяемых изотопов квадрупольным масс-анализатором. В общем виде раствор исследуемой пробы подается в систему ввода масс-спектрометра перистальтическим насосом, далее сформированный системой ввода мелкодисперсный аэрозоль пробы через инжектор попадает в горелку, в которой поддерживается индуктивно-связанный плазменный разряд с температурой около 6000°K, которая эффективно возбуждает однозарядные ионы изотопов. Ионы из плазмы через систему пробоотборных конусов и дефлекторов втягиваются в вакуумированную ионно-оптическую систему, где попадают в квадрупольный анализатор, в котором разделяются по отношению массы к заряду (m/z). Полученные ионные сигналы отдельных изотопов регистрируются дискретно-динодным детектором. Число соударений ионов определяемого изотопа с динодами детектора за единицу времени про-

порционально количеству атомов данного изотопа в исходном образце. Для коррекции влияния сложной органической матрицы и инструментального дрейфа на результат масс-спектрометрического измерения содержания используется метод внутренней стандартизации по родию-103, который вводится в пробу и во все калибровочные растворы (МР, 2003; Скальный и др., 2009).

Базовые инструментальные параметры масс-спектрометра NexION 300D (устанавливаются и/или оптимизируются в соответствии с эксплуатационной документацией):

мощность, подводимая к плазме – 1600 Вт;

отношение $Ce^{+}/CeO^{+} - \leq 0,015$;

отношение $Ce^{++}/Ce^{+} - \leq 0,015$;

напряжение на дефлекторе – от –100 до +20 В (оптимизируемое);

поток газа распылителя – от 0,84 до 0,94 л/мин;

чувствительность по изотопу In-115 – > 40 000 имп/с на 1 мкг/л;

разрешение на 10%-ной высоте пика – 0,70 ± 0,10 а.е.м.

Для проведения масс-спектрометрического анализа навески мочи массой около 0,8 г помещали в полипропиленовые центрифужные пробирки и доводили до объема 15 мл раствором (далее дилуэнт) на основе деионизованной воды с сопротивлением не менее 15 МОм·см² с добавлением 1%-ного 1-бутанола (#1.00988, Merck K Ga A, Германия), 0,1% Triton X-100 (Sigma #T9284 Sigma-Aldrich, США), 0,07% азотной кислоты (Fluka #02650 Trace SELECT™, США). Коррекцию сигналов исследуемых элементов в моче проводили автоматически программным обеспечением масс-спектрометра NexION 300D в режиме online internal standardization по внутреннему стандарту родию-103 (#N9300144, PerkinElmer, США)

В табл. 1 приведены характеристики контрольных образцов и критерии оценки результатов контроля качества.

Таблица 1. Характеристики контрольных образцов и критерии оценки результатов анализа

Контрольный образец	Обозначение СО	Разбавитель	Опорное значение, нг/см ³	Критерий оценки
Г(3)	#N9300233	Дилуэнт	0; 5; 10	$r^2 \geq 0,999$
CCV	ClinCal Urine*	Дилуэнт	As – 132; Pb – 67,2; Hg – 25,4; Cd – 19,6; Tl – 23,3	±15%
OC	#N9300144 **	Дилуэнт	Rh - 1	–
IQC1	ClinChek Urine Control Level I*	Дилуэнт	As – 43, Pb – 24, Hg – 2,3, Cd – 2,46, Tl – 7,24	±15%
IQC2	ClinChek Urine Control Level II*	Дилуэнт	As – 83,3, Pb – 65, Hg – 17,3, Cd – 14,4, Tl – 19,0	±15%

Примечание: * – мультиэлементный состав химических элементов ClinChek Urine Control Level I, II; ClinCal Urine Control (Recipe, Германия); ** – моноэлементный состава ионов родия #N9300144 (PerkinElmer, США), погрешность аттестованного значения ±1% (p=0,95).

Условные обозначения и сокращения:

Г(n) – калибровка по n точкам (калибровочным растворам), включая нулевую точку, определяет текущую инструментальную чувствительность по изотопам элементов;

r^2 – показатель достоверности линейной аппроксимации калибровочной функции;

OC – образец сравнения – раствор на основе СО родия, используется в качестве внутреннего стандарта для коррекции влияния аппаратной нестабильности и матричных эффектов на результаты анализа содержания элементов в пробах;

CCV – образец для контроля правильности (независимое подтверждение) приготовления калибровочной функции, приготовленный с использованием СО (стандартного образца), отличного от применяемого для приготовления калибровочных растворов, с учетом матрицы анализируемого биосубстрата;

IQC – образец для подтверждения приемлемости аналитической серии результатов;

CV₁ – коэффициент внутри индивидуальной биологической вариации, %

CV_w – повторяемость внутри серии;

CV₁₀ – предельно допускаемые значения погрешности коэффициента вариации в 10 аналитических сериях (%);

CV₂₀ – прецизионность в 20 аналитических сериях;

CV₂₀ – предельно допускаемые значения погрешности коэффициента вариации в 20 аналитических сериях (%);

B₂₀ – относительное смещение (правильность) в 20 аналитических сериях;

B₂₀ – предельно допускаемые значения погрешности смещения (%).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Для приготовления калибровочного раствора использован стандартный образец (ГЗ) состава раствора изучаемых элементов #N9300233 (Perkin Elmer, США), содержание элементов 10 ± 1 мг/дм³, а также деионизованная вода с сопротивлением не менее 15 МОм·см и азотная кислота.

Образец для контроля правильности (CCV) измеряли с целью построения калибровочной функции, для всех показателей должно выполняться условие: $r^2 \geq 0,999$. Также учитывали значение внутреннего стандарта (ОС) – раствора на основе стандартного образца родия, затем при необходимости проводили коррекцию матричных эффектов.

Согласно ГОСТ Р 53133.2-2008, порядок проведения внутри лабораторного контроля качества для каждой выполняемой в лаборатории количественной методики исследования состоит из последовательных стадий:

стадия 1 – оценка повторяемости результатов измерений;

стадия 2 – оценка прецизионности и относительного смещения по результатам установочной серии измерений, построение контрольных карт.

Внутрилабораторный контроль качества выполняли с использованием стандартных образцов состава мочи человека ClinCheck Urine Control, lot 432, level 1 и 2 производства RECIPE Chemicals + Instruments GmbH (Германия).

Установлено, что повторяемость результатов будет приемлемой при условии, если коэф-

фициент внутрисерийной вариации методики (CV_w) не превышает половины предельно допустимого значения коэффициента общей аналитической вариации для 10 измерений (CV_{10}), выполненных на одном и том же контрольном материале в одной аналитической серии.

Коэффициент CV_1 приведен в приложении к ГОСТ Р 53133.2-2008, однако в данном документе не регламентируются данные для исследования уровня содержания изучаемых нами химических элементов в моче, что ведет к большому количеству дополнительных расчетов в рамках оценки контроля качества.

Для расчета предельно допускаемых значений смещения и коэффициента вариации отбирали определенную когорту пациентов (400 человек), у которых ранее исследовали химические элементы в моче. Затем выборку ранжировали по процентиллям, в расчеты не брали значения содержания химических элементов в моче менее 25 процентиля и более 75. С учетом зависимостей, установленных Harris et al. (1983), определяли значения коэффициента индивидуальной вариации и значение смещения.

Значения предельно допускаемых погрешностей коэффициента вариации в 10 и 20 аналитических сериях установили согласно приведенным в ГОСТ Р 53133.2-2008 формулам 3, 4.

Оценка повторяемости, включала в себя проведение 10 измерений на одном и том же контрольном материале в одной аналитической серии, результаты представлены в табл. 2.

Таблица 2. Оценка повторяемости (сходимости) результатов измерений ClinChek Urine Control Level 1,2

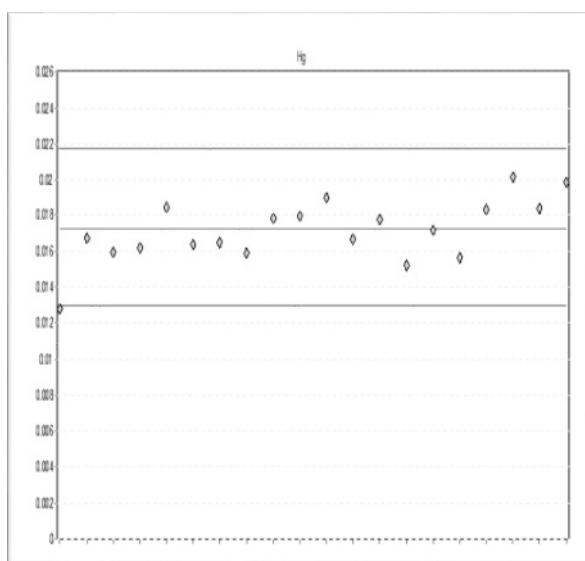
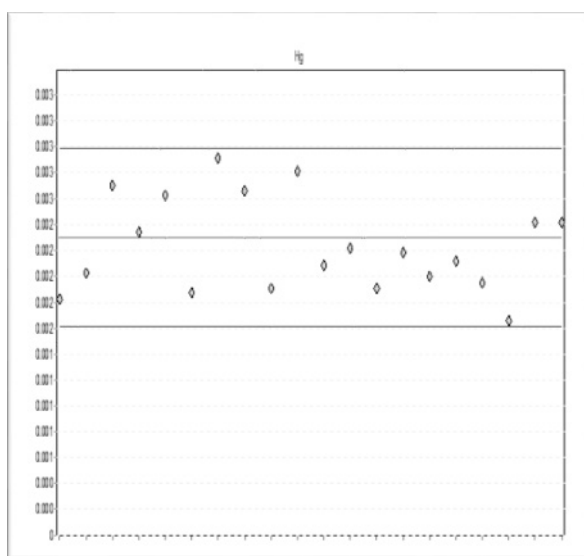
Название элемента	Повторяемость IQC1	Повторяемость IQC2	Оценка повторяемости	Сходимость, приемлема
Кадмий	$CV_w = 7,94$	$CV_w = 9,79$	$0,5CV_{10} = 10,18$	Да
Мышьяк	$CV_w = 8,65$	$CV_w = 6,42$	$0,5CV_{10} = 16,83$	Да
Ртуть	$CV_w = 13,78$	$CV_w = 8,37$	$0,5CV_{10} = 15,08$	Да
Свинец	$CV_w = 7,48$	$CV_w = 7,99$	$0,5CV_{10} = 11,06$	Да
Таллий	$CV_w = 4,61$	$CV_w = 5,44$	$0,5CV_{10} = 8,83$	Да

На основе полученных данных сделан вывод, что повторяемость результатов определения химических элементов (кадмия, мышьяка, ртути, свинца и таллия) в моче методом масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой приемлема.

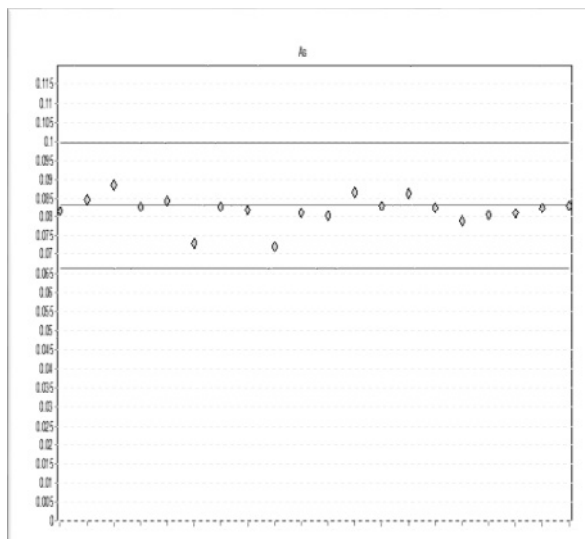
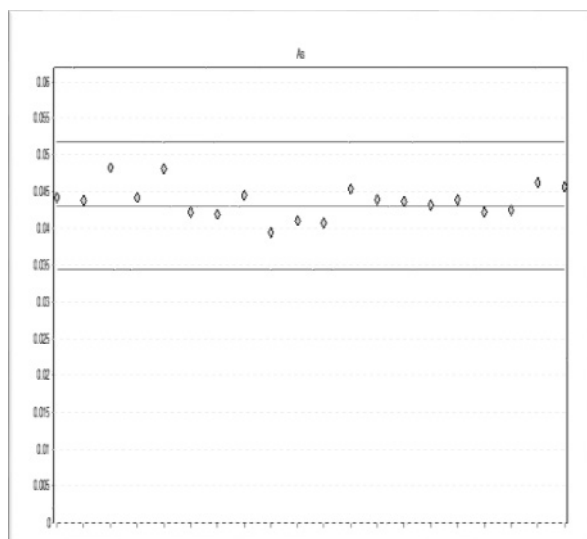
Далее проводили оценку соответствия значений коэффициента вариации CV_{20} и относительного смещения V_{20} установленным нормам.

Графическое изображение правильности результатов определения кадмия, мышьяка, ртути, таллия и свинца в моче с использованием стандартного образца ClinCheck Urine Control, lot 432, level 1,2 (мкг/см³) приведено на рис. 3, а–д.

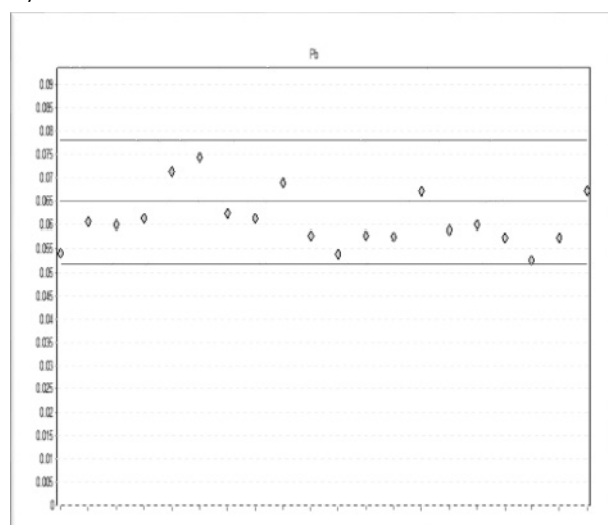
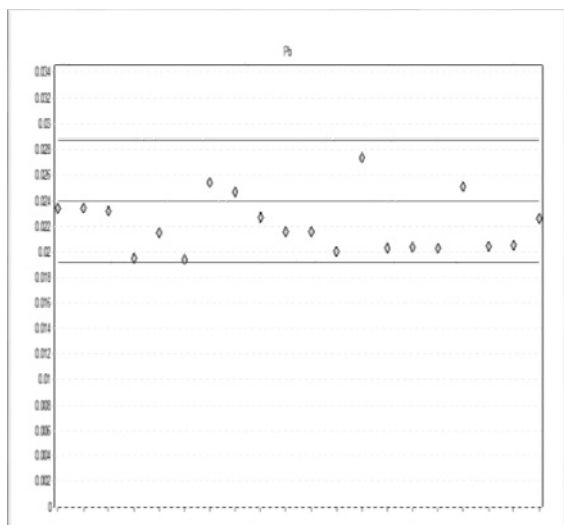
По полученным результатам проводили оценку прецизионности и относительного смещения, результаты представлены в табл. 3 и 4.



а)



б)



в)

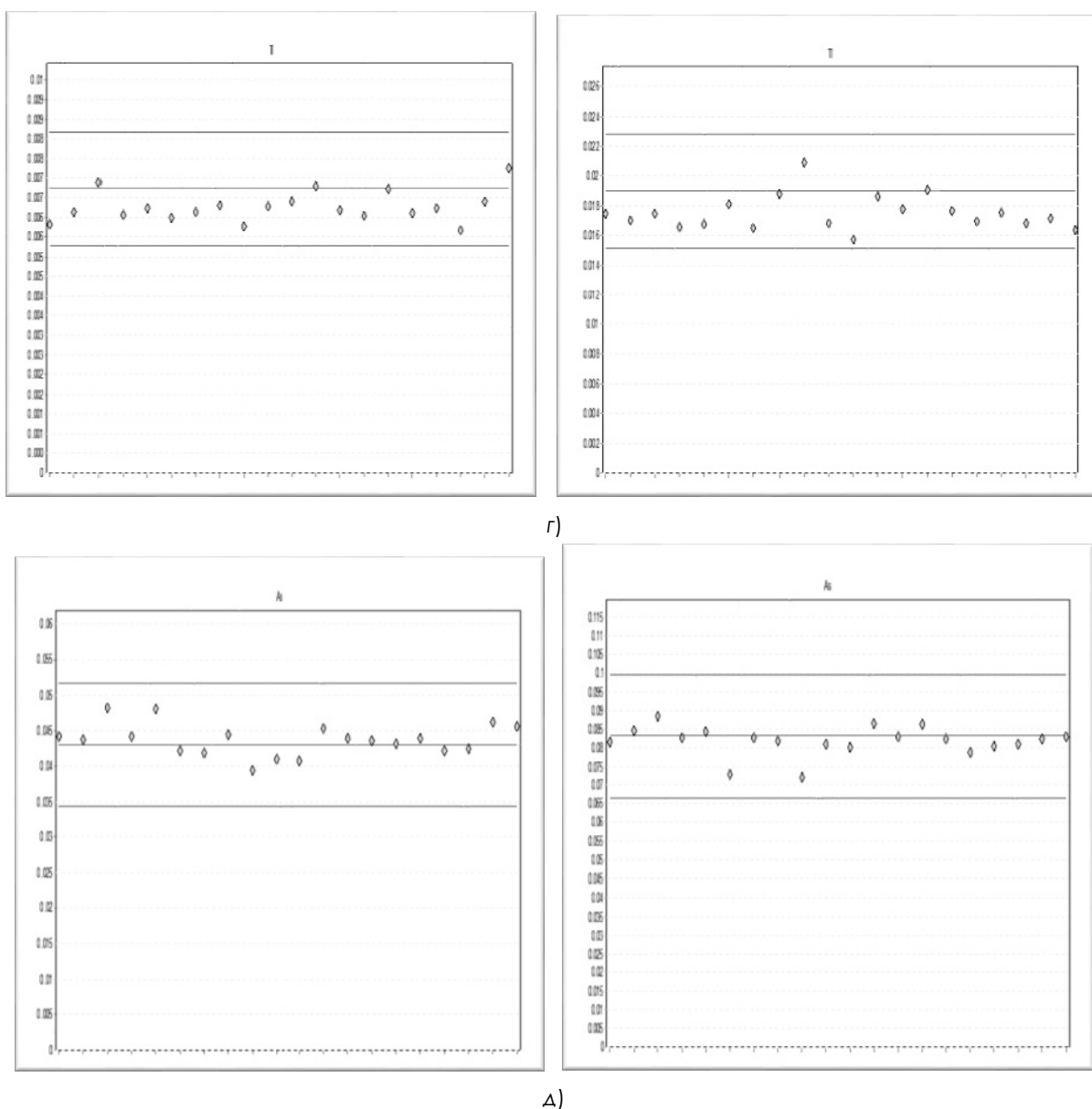


Рис. 3. Контроль воспроизводимости результатов определения ртути (а), мышьяка (б), свинца (в), таллия (г) и кадмия (д) с использованием стандартного образца ClinCheck Urine Control, lot 432, level 1,2 (мкг/см³)

Таблица 3. Оценка прецизионности и правильности результатов измерений
ClinChek Urine Control Level 1

Название элемента	Прецизионность по 20 сериям	Предельно допускаемые значения погрешности коэффициента вариации	Прецизионность по 20 сериям, приемлема	Относительное смещение (правильность) в 20 сериях	Предельно допускаемые значения погрешности смещения	Правильность в 20 сериях, приемлема
Кадмий	$CV_{20}^{\wedge} = 7,57$	$0,5CV_{20} = 8,51$	Да	$V_{20}^{\wedge} = 11,99$	$V_{20} = \pm 19,33$	Да
Мышьяк	$CV_{20}^{\wedge} = 6,25$	$0,5CV_{20} = 14,06$	Да	$V_{20}^{\wedge} = 2,38$	$V_{20} = \pm 31,94$	Да
Ртуть	$CV_{20}^{\wedge} = 10,64$	$0,5CV_{20} = 12,59$	Да	$V_{20}^{\wedge} = -8,22$	$V_{20} = \pm 28,61$	Да
Свинец	$CV_{20}^{\wedge} = 6,62$	$0,5CV_{20} = 8,82$	Да	$V_{20}^{\wedge} = -13,49$	$V_{20} = \pm 20,03$	Да
Таллий	$CV_{20}^{\wedge} = 5,86$	$0,5CV_{20} = 7,37$	Да	$V_{20}^{\wedge} = -6,42$	$V_{20} = \pm 16,75$	Да

Таблица 4. Оценка прецизионности и правильности результатов измерений ClinChek Urine Control Level 2

Название элемента	Прецизионность по 20 сериям	Предельно допускаемые значения погрешности коэффициента вариации	Прецизионность по 20 сериям, приемлема	Относительное смещение (правильность) в 20 сериях	Предельно допускаемые значения погрешности смещения	Правильность в 20 сериях, приемлема
Кадмий	$CV_{20} = 7,49$	$0,5CV_{20} = 8,51$	Да	$V_{20} = 4,55$	$V_{20} = \pm 19,33$	Да
Мышьяк	$CV_{20} = 6,69$	$0,5CV_{20} = 14,06$	Да	$V_{20} = 4,90$	$V_{20} = \pm 31,94$	Да
Ртуть	$CV_{20} = 11,99$	$0,5CV_{20} = 12,59$	Да	$V_{20} = 5,84$	$V_{20} = \pm 28,61$	Да
Свинец	$CV_{20} = 7,29$	$0,5CV_{20} = 8,82$	Да	$V_{20} = -3,11$	$V_{20} = \pm 20,03$	Да
Таллий	$CV_{20} = 6,73$	$0,5CV_{20} = 7,37$	Да	$V_{20} = -6,57$	$V_{20} = \pm 16,75$	Да

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Регистрация результатов установочных серий измерений химических элементов в контрольных материалах мочи показала допустимую прецизионность и правильность. Таким образом, проведен учет случайных и систематических погрешностей.

Оценка внутрилабораторного контроля качества определения токсичных элементов в моче методом масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой выявила возможность использования данного метода в клиничко-диагностических медицинских организациях. Помимо высоких аналитических показателей, данный метод исследования хорош и с позиции диагностической значимости показателей, и с позиции дли-

тельности выполнения анализа, поскольку позволяет получить результат за несколько минут. Использование метода масс-спектрометрии способствует повышению качества и эффективности работы лаборатории в диагностическом и экономическом отношении и является новым шагом в совершенствовании клинической лабораторной диагностики.

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации в рамках государственной поддержки создания и развития исследовательских центров мирового уровня «Цифровой биодизайн и персонализированное здравоохранение» 075-15-2020-926.

ЛИТЕРАТУРА

- Гилева О.В., Уланова Т.С., Вейхман Г.А., Недошитова А.В., Стенно Е.В. Методическое обеспечение определения токсичных и эссенциальных элементов в биологических средах человека для задач социально-гигиенического мониторинга и биомедицинских исследований. Гигиена и санитария. 2016; 1: 116–121.
- Дрогобужская С.В. Методы определения химических элементов в биосубстратах и окружающей среде. Вестник Кольского научного центра РАН. 2017; 4: 51–57.
- Еремин С.А., Калетин Г.И., Калетина Н.И. и др. Токсикологическая химия. Аналитическая токсикология: учебник под ред. Р.У. Хабриева, Н.И. Калетиной. М. ГЭОТАР-Медиа, 2010; 752 с.
- Лисецкая Л.Г. Методологические вопросы анализа микроэлементов в биосредах. Бюллетень ВШЦ СО РАМН. 2005; 1: 168–173.
- Методика определения микроэлементов в диагностирующих биосубстратах атомной спектрометрией с индуктивно связанной аргонной плазмой. Методические рекомендации. М.: Федеральный центр госсанэпиднадзора Минздрава России, 2003; 23 с.
- Национальный стандарт РФ ГОСТ Р 53133.2-2008 «Технологии лабораторные клинические контроль качества клинических лабораторных исследований. Часть 2. Правила проведения внутрилабораторного контроля качества количественных методов клинических лабораторных исследований с использованием контрольных материалов». М.: Стандартинформ, 2009; 20 с.
- Оберлис Д., Харланд Б., Скальный А. Биологическая роль макро и микроэлементов у человека и животных. СПб: Наука, 2008; 544 с.
- Скальный А.В., Лакарова Е.В., Кузнецов В.В. Аналитические методы в биоэлементологии. СПб: Наука, 2009; 264 с.

Уланова Т.С., Гилева О.В., Стенно Е.В., Вейхман Г.А., Недошитова А.В. Определение эссенциальных и токсичных элементов в моче методом ICP-MS для диагностических исследований и оценки рисков здоровью населения. Анализ риска здоровью. 2014; 3: 77–83.

Уланова Т.С., Стенно Е.В., Вейхман Г.А., Недошитова А.В. Методические и практические аспекты определения общей ртути в образцах цельной крови, мочи и волос методом масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой. Анализ риска здоровью. 2018; 2: 119–128.

Brodzka R., Trzcinka-Ochocka M., Janasik B. Multi-element analysis of urine using dynamic reaction cell inductively coupled plasma mass spectrometry (ICP-DRC-MS) - a practical application. *Int J Occup Med Environ Health*. 2013 Apr;26(2):302-12.

Harris E.K., Yasaka T. On the calculation of a "reference change" for comparing two consecutive measurements. *Clinical Chemistry*. 1983; 29:25–30

Paglia G., Miedico O., Tarallo M. et al. Evaluation of Seasonal Variability of Toxic and Essential Elements in Urine Analyzed by Inductively Coupled Plasma Mass Spectrometry. *Expo Health* 9, 79–88 (2017).

Velez-Quinones M.A., Xu H., Vo N., Gaitens J.M., McDiarmid M.A., Lewin-Smith M.R., Strathmann F.G. Determination of Thirteen Trace and Toxic Elements in Urine Using Inductively Coupled Mass Spectrometry. *Curr Protoc Toxicol*. 2018 Nov;78(1):e58.

METHODICAL ASSESSMENT OF QUALITY CONTROL OF TOXIC ELEMENTS IN URINE BY INDUCTIVELY COUPLED PLASMA MASS SPECTROMETRY

Yu.N. Lobanova^{1,2}, T.B. Korobeynikova^{1,3}, E.P. Serebryansky², G.D. Morozova⁴

¹ Peoples Friendship University of Russia,

6, Mikluho-Maklaya str., Moscow, 117198, Russia

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

(Sechenov University), 8/2, Trubetskaya str., Moscow, Russia, 119991

³ Micronutrients Ltd.,

Moscow 13/8, Perevedenovskiy str., Moscow, Russia, 105082

⁴ FSBI "Scientific and Clinical Center of Toxicology named after S.N. Golikov FMBA of Russia", 1, Bekhtereva str., 192019, St. Petersburg, Russia

ABSTRACT. Quality control in modern laboratory practice includes the determination of metrological characteristics such as reproducibility, correctness and precision. This research deals with evaluation of the quality of determination of toxic elements in urine by inductively coupled plasma mass spectrometry was assessed according to GOST R 53133.2-2008. Measurement of chemical elements (Hg, As, Pb, Cd, Tl) in urine control materials by inductively coupled plasma mass spectrometry showed acceptable repeatability and precision. It has been established that the repeatability of the results is acceptable, since the coefficient of intra-series variation of the method does not exceed half of the maximum allowable value of the coefficient of total analytical variation. Thus, random and systematic errors were taken into account. Assessment within the laboratory quality control of the determination of toxic elements in urine by inductively coupled plasma mass spectrometry revealed the possibility of using this method in clinical diagnostic and scientific laboratories.

KEYWORDS: urine, mercury, arsenic, lead, cadmium, thallium, mass spectrometry, metrological characteristics.

REFERENCES

Gileva O.V., Ulanova T.S., Veyhman G.A., Nedoshitova A.V., Stenno E.V. Metodicheskoe obespechenie opredeleniya toksichnyh i essencional'nyh elementov v biologicheskikh sredah cheloveka dlya zadach social'no-gigienicheskogo monitoringa i biomedicinskih issledovaniy. *Gigiena i sanitariya*. 2016; 1:116–121 (in Russ.).

Drogobuzhskaya S.V. Metody opredeleniya himicheskikh elementov v biosubstratah i okruzhayushchej srede]. *Vestnik Kol'skogo nauchnogo centra RAN*. 2017; 4: 51–57 (in Russ.).

Eremin S.A., Kaletin G.I., Kaletina N.I. i dr. Toksikologicheskaya himiya. Analiticheskaya toksikologiya: uchebnik pod red. R.U. Habrieva, N.I. Kaletinoj. M.: GEOTAR-Media, 2010; 752 c. (in Russ.).

Liseckaya L.G. Metodologicheskie voprosy analiza mikroelementov v biosredah. *Byulleten' VSNC SO RAMN*. 2005; 1: 168–173 (in Russ.).

Metodika opredeleniya mikroelementov v diagnostiruyushchih biosubstratah atomnoj spektrometrije s induktivno svyazannoj argonovoj plazmoj. Metodicheskie rekomendacii. M.: Federal'nyj centr gossanepidnadzora Minzdrava Rossii. 2003; 23 s. (in Russ.).

Nacional'nyj Standart RF GOST R 53133.2-2008. Tekhnologii laboratornye klinicheskie kontrol' kachestva klinicheskikh laboratornyh issledovanij. CHast' 2. Pravila provedeniya vnutrilaboratornogo kontrolya kachestva kolichestvennyh metodov klinicheskikh laboratornyh issledovanij s ispol'zovaniem kontrol'nyh materialov. M.: Standartinform, 2009; 20 s. (in Russ.).

Oberlis D., Harland B., Skalny A. Biologicheskaya rol' makro i mikroelementov u cheloveka i zhivotnyh. SPb: Nauka, 2008; 544 s. (in Russ.).

Skalny A.V., Lakarova E.V., Kuznetsov V.V. Analiticheskie metody v bioelementologii. SPb: Nauka, 2009; 264 s. (in Russ.).

Ulanova T.S., Gileva O.V., Stenno E.V., Vekhman G.A., Nedoshitova A.V. Opredelenie essencional'nyh i toksichnyh elementov v moche metodom ICP-MS dlya diagnosticheskikh issledovanij i ocenki riskov zdorov'yu naseleniya. Analiz riska zdorov'yu. 2014; 3: 77–83 (in Russ.).

Ulanova T.S., Stenno E.V., Vekhman G.A., Nedoshitova A.V. Metodicheskie i prakticheskie aspekty opredeleniya obshchej rtuti v obrazcah cel'noj krovi, mochi i volos metodom mass-spektrometrii s induktivno svyazannoj plazmoj. Analiz riska zdorov'yu. 2018; 2: 119–128 (in Russ.).

Brodzka R., Trzcinka-Ochocka M., Janasik B. Multi-element analysis of urine using dynamic reaction cell inductively coupled plasma mass spectrometry (ICP-DRC-MS) - a practical application. Int J Occup Med Environ Health. 2013 Apr;26(2):302-12.

Harris E.K., Yasaka T. On the calculation of a “reference change” for comparing two consecutive measurements. Clinical Chemistry. 1983; 29:25–30.

Paglia G., Miedico O., Tarallo M., et al. Evaluation of Seasonal Variability of Toxic and Essential Elements in Urine Analyzed by Inductively Coupled Plasma Mass Spectrometry. Expo Health 9, 79–88 (2017).

Velez-Quinones M.A., Xu H., Vo N., Gaitens J.M., McDiarmid M.A., Lewin-Smith M.R., Strathmann F.G. Determination of Thirteen Trace and Toxic Elements in Urine Using Inductively Coupled Mass Spectrometry. Curr Protoc Toxicol. 2018 Nov;78(1):e58.