Государственное санитарно-эпидемиологическое нормирование Российской Федерации

4.1. МЕТОДЫ КОНТРОЛЯ. ХИМИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ

Определение химических соединений и элементов в биологических средах, молочной продукции и объектах окружающей среды

Сборник методических указаний МУК 4.1.3474—4.1.3482—17

Выпуск 2

Издание официальное

Москва • 2018

gost.e-ecolog.ru

Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека

4.1. МЕТОДЫ КОНТРОЛЯ. ХИМИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ

Определение химических соединений и элементов в биологических средах, молочной продукции и объектах окружающей среды

Сборник методических указаний
МУК 4.1.3474—4.1.3482—17

Выпуск 2

ББК 28.072
О62

О62 **Определение** химических соединений и элементов в биологических средах, молочной продукции и объектах окружающей среды: Сборник методических указаний. Вып. 2.—М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2018.—144 с.

ISBN 978–5–7508–1631–6

1. Подготовлены коллективом авторов ФГБНУ «Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований», Федеральным бюджетным учреждением науки ФНЦ «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения», ФБУН «Нижегородский НИИ гигиены и профпатологии» Роспотребнадзора, ФБУЗ «Федеральный центр гигиены и эпидемиологии» Роспотребнадзора.

2. Рекомендованы к утверждению Комиссией по государственному санитарно-эпидемиологическому нормированию Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (протокол от 22 декабря 2016 г. № 2).

3. Утверждены Руководителем Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Главным государственным санитарным врачом Российской Федерации А. Ю. Поповой 15 июня 2017 г.

4. Введены впервые.

ББК 28.072

Редактор Л. С. Кучурова
Компьютерная верстка Е. В. Ломановой

Подписано в печать 29.05.18

Формат 60x84/16 Печ. л. 9,0

Тираж 100 экз. Заказ 30

Федеральная служба по надзору
в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека
127994, Москва, Вадковский пер., д. 18, стр. 5, 7

Оригинал-макет подготовлен к печати и тиражирован
Федеральным центром гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора
117105, Москва, Варшавское ш., 19а

Реализация печатных изданий, тел./факс: 8 (495) 952-50-89

© Роспотребнадзор, 2018

Содержание

Введение 4
Измерение массовой концентрации тиодигликолевой кислоты в моче методом капиллярной газожидкостной хроматографии: МУК 4.1.3474—17 5
Измерение массовой концентрации тиодиуксусной кислоты в моче методом газовой хромато-масс-спектрометрии: МУК 4.1.3475—17 18
Измерение массовой концентрации фторид-ионов в пробах волос потенциометрическим методом с применением ионоселективного электрода: МУК 4.1.3476—17 31
Измерение массовой концентрации монохлоруксусной кислоты в пробах мочи методом капиллярной газовой хроматографии: МУК 4.1.3477—17 43
Измерение содержания летучих N-нитрозоаминов (N-нитрозодиметиламин, N-нитрозодиэтиламин) в молочной продукции (детские каши) хромато-масс-спектрометрическим методом: МУК 4.1.3478—17 55
Измерение массовых концентраций N-нитрозоаминов (N-нитрозодиметиламин, N-нитрозодиэтиламин) в крови методом капиллярной газовой хроматографии: МУК 4.1.3479—17 71
Измерение массовых концентраций химических элементов (кадмий, свинец, мышьяк, ртуть) в молоке и молочных продуктах методом масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой: МУК 4.1.3480—17 84
Измерение массовых концентраций химических элементов в атмосферном воздухе методом масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой: МУК 4.1.3481—17 106
Измерение массовой концентрации витамина К1 в сыворотке крови методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ): МУК 4.1.3482—17 132

Введение

Включенные в сборник 9 методических указаний по определению химических соединений в биологических средах, объектах окружающей среды и молочной продукции предназначены для использования в химико-аналитических исследованиях при проведении биомониторинга состояния здоровья населения, для практического использования в рамках социально-гигиенического мониторинга на территориях с высокой антропогенной нагрузкой, а также могут быть использованы для диагностических целей в рамках осуществления государственного санитарного надзора, контроля, экспертизы, расследований. Методические указания предназначены для специалистов химико-аналитических лабораторий системы Роспотребнадзора, научно-исследовательских институтов, работающих в области экологии человека, гигиены окружающей среды и защиты прав потребителей.

Методические указания, включенные в сборник, разработаны и подготовлены в соответствии с требованиями ГОСТ Р 8.563—96 «Государственная система обеспечения единства измерений. Методики выполнения измерений», ГОСТ Р 1.5—92 «ГСС. Общие требования к построению, изложению, оформлению и содержанию стандартов», МИ 2335—95 «Внутренний контроль качества результатов количественного химического анализа», МИ 2336—95 «Характеристики погрешности результатов количественного химического анализа. Алгоритм оценивания».

Все методики измерения прошли метрологическую аттестацию в соответствии с правилами ПР 50.2.002—94 «ГСИ. Порядок осуществления государственного метрологического надзора за выпуском, состоянием и применением средств измерений, аттестованными методиками выполнения измерений, эталонами и соблюдением метрологических правил и норм».

В методических указаниях, включенных в сборник, приведены методы определения 6 органических соединений в биологических средах (моча, кровь) и молочной продукции, 4 тяжелых металлов в молочной продукции и 20 тяжелых металлов и элементов в атмосферном воздухе. Определение токсичных веществ и элементов основано на использовании современных высокочувствительных методов физико-химического анализа – капиллярной газожидкостной хроматографии, хромато-масс-спектрометрии, масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой, высокоэффективной жидкостной хроматографии, потенциометрии с применением ионселективного электрода.

Методические указания рекомендованы к утверждению Комиссией по государственному санитарно-эпидемиологическому нормированию Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека.

УТВЕРЖДАЮ
Руководитель Федеральной службы
по надзору в сфере защиты прав
потребителей и благополучия человека,
Главный государственный санитарный
врач Российской Федерации
А. Ю. Попова
15 июня 2017 г.

4.1. МЕТОДЫ КОНТРОЛЯ. ХИМИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ

Измерение массовых концентраций N-нитрозоаминов (N-нитрозодиметиламин, N-нитрозодиэтиламин) в крови методом капиллярной газовой хроматографии

Методические указания
МУК 4.1.3479—17

Свидетельство о метрологической аттестации № 88-16207-005-RA.RU.310657-2015 от 30.06.2015.

1. Назначение и область применения

1.1. Настоящие методические указания устанавливают порядок применения метода капиллярной газовой хроматографии для измерения массовых концентраций N-нитрозоаминов (N-нитрозодиметиламин, N-нитрозодиэтиламин) в пробах крови в диапазоне концентраций от 0,002 до 0,1 мг/дм^3.

1.2. Методические указания по измерению массовых концентраций N-нитрозоаминов (N-нитрозодиметиламин, N-нитрозодиэтиламин) в пробах крови предназначены для использования в санитарно-гигиенических, экологических, лечебных и научных организациях, осуществляющих деятельность в области профпатологии и экологии человека.

1.3. Методические указания носят рекомендательный характер.

2. Физико-химические и токсикологические свойства

N-нитрозоамины малоустойчивые вещества, стабильны только при температурах ниже 0 °С, являются жидкими или твердыми веществами желтого цвета.

N-нитрозоамины являются высокотоксичными соединениями и при попадании в организм поражают печень, вызывают кровоизлияния.

Большая часть N-нитрозоаминов обладает сильным канцерогенным действием даже при однократном действии, проявляет мутагенные свойства. N-нитрозодиметиламин обладает отдаленными эффектами: эмбриотропным, гонадотропным, мутагенным.

N-нитрозодиметиламин: CAS 62-75-9, формула $C_2H_6N_2O/(CH_3)_2NN{=}O$, молекулярная масса: 148,0, $T_{кип}$: 153 °С. Растворимость в воде хорошая, давление паров, Па, при 20 °С: 360, класс опасности: 1-й.

N-нитрозодиэтиламин: CAS 55-18-5, формула $C_2H_6N_2O/(C_2H_5)_2NN{=}O$, молекулярная масса: 176,0, $T_{кип}$: 175 °С, растворимость в воде, г/100 $см^3$, при 20 °С: 10,6, класс опасности 1-й.

3. Метрологические характеристики методики выполнения измерений

При соблюдении всех регламентированных условий и проведения анализа в точном соответствии с данной методикой погрешность (и ее составляющие) результатов измерений не превышает значений, приведенных в табл. 1.

Таблица 1

Диапазон измерений массовых концентраций N-нитрозоаминов в пробах крови, значения показателей точности, правильности и прецизионности измерений

Диапазон измерений массовых концентраций, мг/$дм^3$	Показатели прецизионности (относительные значения), %		Показатель правильности (границы относительной систематической погрешности при $P = 0,95$), $\pm \delta_{сл.а}$, %	Показатель точности (границы относительной погрешности при $P = 0,95$), $\pm \delta_{л.а}$, %
	стандартное отклонение повторяемости, $\sigma_{r,a}$	стандартное отклонение внутрилабораторной прецизионности, $\sigma_{Rл,a}$		
N-нитрозодиметиламин				
От 0,002 до 0,1 вкл.	5,0	8,3	13,0	21,0
N-нитрозодиэтиламин				
От 0,002 до 0,1 вкл.	2,5	10,0	19,0	27,0

Значения показателя точности используют:

– при оформлении результатов измерений, выдаваемых лабораторией;

– при оценке деятельности лабораторий по вопросу качества проведения измерений;

– при оценке возможности использования результатов измерений при реализации методики измерений в конкретной лаборатории.

4. Метод измерения

Измерение массовых концентраций N-нитрозоаминов (N-нитрозодиметиламин, N-нитрозодиэтиламин) в пробе крови выполняют газохроматографическим методом анализа с термоионным детектированием. Извлечение и концентрирование N-нитрозоаминов (N-нитрозодиметиламин, N-нитрозодиэтиламин) из проб крови проводят методом дистилляции с водяным паром в щелочной среде, концентрированием N-нитрозоаминов на картриджах с помощью системы твердофазной экстракции (ТФЭ) и последующим газохроматографическим анализом экстракта.

Определению не мешают углеводороды, спирты. Длительность измерений – 30 мин.

5. Средства измерений, реактивы, вспомогательные устройства и материалы

При выполнении измерений и подготовке проб применяют следующие средства измерений, реактивы, вспомогательные устройства и материалы:

5.1. Средства измерений

Хроматограф газовый с термоионным детектором и капиллярной колонкой	
Термометр жидкостный стеклянный	ГОСТ 28498—90
Секундомер: 60-минутная шкала с ценой деления 1 мин, 60-секундная шкала с ценой деления 0,2 с	ТУ 25-1894.003—90
Микрошприцы, диапазон дозируемого объема, мм^3: 1—10 с ценой деления 0,2 мм^3, предел допускаемого относительного СКО случайной составляющей погрешности: ± 1 %	ТУ 2.833.106—2000
Весы лабораторные равноплечие 2-го класса точности; наибольший предел взвешивания 200 г, диапазон взвешивания по шкале, мг, от 0 до 100 мг, цена деления делительного устройства – 0,05 мг, погрешность взвешивания по шкале, мг, ± 0,15 мг	ГОСТ Р 53228—08
Меры массы	ГОСТ OIML R 111-1—09
Посуда и оборудование лабораторные стеклянные. Типы, основные параметры и размеры	ГОСТ 25336—82

Колбы мерные вместимостью 2-100-2 $см^3$, 2-1000-2 $см^3$	ГОСТ 1770—74
Пипетки градуированные вместимостью 1-2-1-1 $см^3$, 1-2-1-2 $см^3$, 1-2-2-5 $см^3$	ГОСТ 29227—91
Дозаторы жидкости механические с погрешностью ± 0,1 $мм^3$ объемом дозирования 1—10 $см^3$, 100—1 000 $мм^3$, 20—200 $мм^3$ с одноразовыми наконечниками	ГОСТ 28311—89

Примечание. Допускается использование средств измерения с аналогичными или лучшими характеристиками.

5.2. Реактивы

Вода для лабораторного анализа (дистиллированная)	ГОСТ Р 52501—05
Калий двухромовокислый, чда	ГОСТ 4220—75
Калия гидроокись, хч	ГОСТ 24363—80
Метилен хлористый, чистота ≥ 99,90 %	CAS 75-09-2 ТУ 263161168410
N-нитрозодиметиламин массовая доля основного вещества 99,9 %	ГСО 7881—01
N-нитрозодиэтиламин массовая доля основного вещества 99,9 %	ГСО 7881—01
Азот газообразный осч 1-й сорт, объемная доля азота, %, не менее 99,999	ГОСТ 9293—74

Примечание. Допускается использование реактивов с более высокой квалификацией.

5.3 Вспомогательные устройства и материалы

Колонка хроматографическая капиллярная из кварцевого стекла с внутренним диаметром 0,32 мм, длиной 30 м и толщиной пленки 1,8 мкм	
Автоматическая система ТФЭ	
Картридж на угольной основе	
Редуктор кислородный	ТУ 3645-032-00220531—97
Система очистки воды, позволяющая получить дистиллированную и деионизованную воду	ГОСТ Р 52501—05
Установка для перегонки с водяным паром	
Колба К ТС (100, 200, 500, 1 000 $см^3$)	ГОСТ 25336—82
Холодильник Либиха ХПТ-1-100-14/23-14/23 с алонжем	ГОСТ 25336—82

Парообразователь	
Бумага фильтровальная лабораторная	ГОСТ 12026—76
Пробирки вакуумные для забора крови с напылением гепарина вместимостью 6 $см^3$	
Пробирки из полипропилена конические градуированные на 15 $см^3$, ТС 15А	

Примечание. Допускается использование вспомогательных устройств и материалов с аналогичными или лучшими техническими характеристиками.

6. Требования безопасности и охраны окружающей среды

6.1. При выполнении работ необходимо соблюдать требования техники безопасности при работе с химическими реактивами по ГОСТ 12.1.007—76.

6.2. Помещение лаборатории должно быть оборудовано приточно-вытяжной вентиляцией и соответствовать требованиям пожарной безопасности по ГОСТ 12.1.004—91 и иметь средства пожаротушения по ГОСТ 12.4.009—83.

6.3. При выполнении измерений с использованием газового хроматографа соблюдают правила электробезопасности при работе с электроустановками по ГОСТ Р 12.1.019—09 и инструкцию по эксплуатации прибора.

6.4. При работе с сосудами, работающими под давлением необходимо соблюдать правила их устройства и безопасной эксплуатации в соответствии с Федеральными нормами и правилами в области промышленной безопасности «Правила промышленной безопасности опасных производственных объектов, на которых используется оборудование, работающее под избыточным давлением», утверждены Приказом Федеральной службы по экологическому, технологическому и атомному надзору от 25 марта 2014 г. № 116.

6.5. Содержание вредных веществ в воздухе рабочей зоны не должно превышать допустимых значений по ГОСТ 12.1.005—88, ПДК (ОБУВ), установленных ГН 2.2.5.1313—03 и ГН 2.2.5.2308—07.

6.6. Организуют обучение работающих безопасности труда по ГОСТ 12.0.004—90.

6.7. При работе с биологическими средами соблюдают санитарно-эпидемиологические правила СП 1.3.2322—08.

7. Требования к квалификации операторов

Измерения в соответствии с настоящей методикой может выполнять специалист, имеющий опыт работы на газовом хроматографе, освоивший данную методику и подтвердивший экспериментально соот-

ветствие получаемых результатов нормативам контроля погрешности измерений.

8. Требования к условиям измерений

При приготовлении градуировочных растворов и подготовке проб к анализу соблюдают следующие условия:

– температура окружающего воздуха: (20 ± 5) °С;
– атмосферное давление: от 84,0 до 106,7 кПа (630—800 мм рт. ст.);
– относительная влажность воздуха: от 30 до 80 %;
– напряжение в сети: (220 ± 10) В;
– частота переменного тока: (50 ± 10) Гц.

Выполнение измерений на газовом хроматографе проводят в условиях, рекомендованных технической документацией к прибору.

9. Подготовка к выполнению измерений

При подготовке к выполнению измерений проводят следующие работы: подготовка стеклянной посуды, подготовка хроматографической системы, приготовление растворов, приготовление градуировочных растворов, построение градуировочной характеристики, отбор проб.

9.1. Подготовка посуды

В термостойкий стакан вместимостью 2 дм^3 помещают 50 г калия двухромовокислого, осторожно приливают по палочке частями, тщательно перемешивая, 1 дм^3 концентрированной серной кислоты.

Используемую посуду необходимо замочить в свежеприготовленном 3%-м растворе калия двухромовокислого в серной кислоте, промыть проточной водопроводной водой, ополоснуть дистиллированной водой и высушить в сушильном шкафу при температуре 105 °С.

9.2. Подготовка хроматографической системы

Подготовку хроматографа к работе осуществляют в соответствии с инструкцией по эксплуатации хроматографа.

9.2.1. Кондиционирование кварцевой капиллярной колонки

Новую кварцевую капиллярную колонку предварительно кондиционируют в токе газа-носителя (азота) с расходом 4 см^3/мин, нагревая в термостате хроматографа ступенчато с 70 до 240 °С в течение 2 часов и выдерживают при 250 °С в течение суток.

После охлаждения до комнатной температуры колонку подключают к детектору и проверяют стабильность нулевой линии при рабочей температуре термостата колонок. При отсутствии мешающих влияний колонка готова к работе.

9.2.2. Условия хроматографирования

Устанавливают режим работы газового хроматографа в соответствии со следующими условиями:

– температура термостата колонки: 50 °С, подъем со скоростью:
10 °С/мин – до 200 °С;
20 °С/мин – до 220 °С – 2 мин
– температура испарителя 200 °С
– температура детектора 320 °С
– режим с делением потока 1 : 14,3
– режим расхода газа-носителя (азота) 20 $см^3$/мин
– объем пробы 2 $мм^3$
– время удерживания:
  ◦ N-нитрозодиметиламин (7,9 ± 0,05) мин
  ◦ N-нитрозодиэтиламин (10,5 ± 0,02) мин

Записывают нулевую линию при установленных режимных параметрах. При отсутствии флуктуации приступают к работе.

9.3. Приготовление растворов

9.3.1. Приготовление исходного раствора. В мерную пробирку объемом 10 $см^3$, дозатором добавляют бидистиллированную воду в объеме 2 $см^3$, микрошприцем вводят по 2 $мм^3$ N-нитрозоаминов (N-нитрозодиметиламин, N-нитрозодиэтиламин). Весовое содержание компонентов в исходном растворе составляет (с учетом плотности и содержания основного вещества): N-нитрозодиметиламин – 1,005 мг/$см^3$, N-нитрозодиэтиламин – 0,942 мг/$см^3$. Срок хранения раствора 12 часов.

9.3.2. Приготовление рабочего стандартного раствора. В мерную пробирку объемом 2 $см^3$, содержащую бидистиллированную воду в объеме 1,0 $см^3$, вводят дозатором 20 $мм^3$ исходного раствора N-нитрозоаминов.

Массовая концентрация N-нитрозодиметиламина в рабочем растворе для градуировки составляет 0,02 мг/$см^3$, N-нитрозодиэтиламина 0,0188 мг/$см^3$. Срок хранения раствора 5 часов.

9.4. Приготовление градуировочных растворов

9.4.1. Приготовление градуировочных растворов. Градуировочные растворы N-нитрозоаминов готовят в мерных пробирках объемом 5 $см^3$. Для этого в каждую пробирку дозатором вносят по 5 $см^3$ крови и добавляют рабочий раствор для градуировки в соответствии с табл. 2 и тщательно перемешивают.

Таблица 2

Растворы для установления градуировочной характеристики

Градуировочный раствор	1	2	3	4	5
Объем исходного раствора, мм^3	0,5	1,0	2,5	12,5	25,0
Массовая концентрация N-нитрозодиметиламина, мг/дм^3	0,002	0,004	0,01	0,05	0,1
Массовая концентрация N-нитрозодиэтиламина, мг/дм^3	0,00188	0,0038	0,0094	0,047	0,094

9.5. Построение градуировочной характеристики

Градуировочную характеристику, выражающую зависимость площади хроматографического пика (Гц · с) от массовой концентрации N-нитрозоаминов (мг/дм^3) в дистиллированной воде, устанавливают по 5 сериям измерений, по 5 концентрациям каждого вещества в каждой серии для каждого диапазона в соответствии с табл. 2.

К дистиллированной воде объемом 45 см^3 добавляют градуировочный раствор N-нитрозоаминов (табл. 3) объемом 5 см^3. Пробу помещают в круглодонную колбу объемом 500 см^3, добавляют гидрооксид калия (8 г) и с помощью водяного пара, образуемого в парообразователе, N-нитрозоамины отгоняют. Дистиллят, сконденсированный в холодильнике, собирают в объеме 70 см^3 в коническую колбу-приемник. Затем дистиллят пропускают через картридж на угольной основе автоматической системы ТФЭ. По истечении 30 мин экстракт хлористого метилена объемом 2 мм^3 через испаритель вводят в хроматографическую колонку. Процедуру повторяют аналогично для каждого градуировочного раствора. На полученной хроматограмме определяют площади пиков компонентов и по средним результатам из 5 серий строят градуировочную характеристику.

Процедуру градуировки проводят 1 раз в 3 месяца, а также при внедрении методики в практику лаборатории, после ремонта хроматографа, отрицательных результатах контроля стабильности градуировочной характеристики.

9.6. Контроль стабильности градуировочной характеристики

Контроль стабильности градуировочной характеристики проводят 1 раз в квартал в анализируемой серии измерений. Образцами для контроля стабильности являются градуировочные растворы, выбранные таким образом, чтобы массовая концентрация N-нитрозоаминов соответствовала нижней, верхней границам и середине диапазона построения градуировочной характеристики. Градуировка признается стабильной при выполнении условия:

$$|C_m - C| \le 0{,}15 \cdot C, \text{ где} \quad (1)$$

C – заданная массовая концентрация N-нитрозоаминов в градуировочном растворе, мг/дм^3;

C_m – результат измерения массовой концентрации N-нитрозоаминов в образце для градуировки, мг/дм^3.

Значения норматива контроля стабильности градуировочной характеристики $K_{гр}$ приведены в табл. 3.

Таблица 3

Значения нормативов контроля стабильности градуировочной характеристики

Диапазон построения градуировочной характеристики, мг/дм^3	Норматив контроля стабильности градуировочной характеристики, $K_{гр}$, мг/дм^3
N-нитрозодиметиламин	
От 0,002 до 0,1 вкл.	0,11·C
N-нитрозодиэтиламин	
От 0,002 до 0,1 вкл.	0,09·C

При невыполнении условия стабильности градуировочной характеристики эксперимент повторяют с другим градуировочным раствором. При повторном невыполнении условия стабильности градуировочной характеристики выясняют и устраняют причины нестабильности градуировочной характеристики.

10. Выполнение измерений

10.1. Отбор проб

Отбор проб крови в объеме не менее 5 см^3 производится в вакуумные пробирки с гепарином (из расчета на 5 см^3 крови – 0,05 см^3 гепарина с концентрацией 5 000 ЕД/см^3) для забора крови. Анализ проб крови проводят непосредственно после отбора проб. Допускается хранение проб в морозильной камере не более 5 дней.

10.2. Подготовка проб

К исследуемому образцу крови объемом 5 см^3 добавляют дистиллированную воду объемом 45 см^3. Пробу помещают в круглодонную колбу объемом 500 см^3, добавляют гидрооксид калия (8 г) и с помощью водяного пара, образуемого в парообразователе, N-нитрозоамины отгоняют. Дистиллят, сконденсированный в холодильнике, собирают в объеме 70 см^3 в коническую колбу-приемник. Затем дистиллят пропускают через картридж на угольной основе автоматической системы ТФЭ. По истечении 30 мин экстракт хлористого метилена объемом 2 мм^3 через

испаритель вводят в хроматографическую колонку и анализируют при условиях по п. 9.5.

Процедуру повторяют аналогично для второго образца и проводят выполнение измерений двух параллельных проб крови. Условия выполнения измерений аналогичны условиям при установлении градуировочной характеристики (п. 9.5).

11. Обработка (вычисление) результатов измерений

11.1. На хроматограмме рассчитывают площадь пика и по градуировочной характеристике определяют массовую концентрацию N-нитрозоаминов в крови.

11.2. За окончательный результат измерения принимают среднее арифметическое значение $\overline{C}$ двух результатов измерений (C_1, C_2), полученных в условиях повторяемости (параллельных определений), для которых выполняется условие:

$$|C_1 - C_2| \le 0{,}01 \cdot r \cdot \frac{C_1 + C_2}{2}, \text{ где} \qquad (2)$$

r – предел повторяемости, %. Значения предела повторяемости приведены в табл. 4.

При невыполнении условия (2) получают дополнительно еще два результата измерений. За результат измерений принимают среднее арифметическое четырех результатов измерений, полученных в условиях повторяемости, для которых выполняется условие:

$$|C_{max,4} - C_{min,4}| \le 0{,}01 \cdot \mathrm{CR}_{0.95}(4) \cdot \frac{C_1 + C_2 + C_3 + C_4}{4}, \text{ где} \qquad (3)$$

CR0,95(4) – критический диапазон, %. Значения критического диапазона приведены в табл. 4.

При невыполнении условия (3) в качестве окончательного результата измерений принимают медиану четырех результатов измерений, полученных в условиях повторяемости (параллельных определений). Дополнительно выявляют и устраняют причины, приводящие к невыполнению условий (2) и (3).

12. Оформление результатов измерений

Результат измерений представляют в виде ($\overline{C} \pm \Delta_л$) мг/дм^3, где

$\overline{C}$ – результат измерений, полученный в соответствии с процедурами разделов 9—11, мг/дм^3;

$\pm \Delta_л$ – границы абсолютной лабораторной погрешности измерений массовой концентрации N-нитрозодиметиламина или N-нитрозодиэтиламина, мг/дм^3, при $P = 0,95$.

Значение $\Delta_л$ рассчитывают по формуле:

$$\Delta_л = \frac{\delta_л \cdot \overline{C}}{100}, \text{ где} \quad (4)$$

значение $\delta_л$ приведено в табл. 1.

13. Процедуры обеспечения достоверности измерений

13.1. Обеспечение достоверности измерений в пределах лаборатории организуют и проводят путем проведения проверки приемлемости результатов измерений, получаемых в условиях повторяемости, внутрилабораторной прецизионности, оперативного контроля процедуры измерений и контроля стабильности результатов измерений в соответствии с ГОСТ Р ИСО 5725-6.

13.2. Проверка приемлемости результатов измерений, получаемых в условиях внутрилабораторной прецизионности.

Образцами для проверки приемлемости результатов измерений, получаемых в условиях внутрилабораторной прецизионности, являются образцы крови с внесенными в них добавками растворов N-нитрозоаминов, подготовленных в соответствии с п. 9.4.1.

Проверку приемлемости результатов измерений, получаемых в условиях внутрилабораторной прецизионности (в пределах одной лаборатории, разными операторами, в разное время), проводят по результатам измерений массовых концентраций N-нитрозоаминов в образцах крови с одинаковым содержанием N-нитрозоаминов.

Результаты измерений признают приемлемыми при выполнении условия:

$$\frac{|C_1 - C_2|}{(C_1 + C_2)/2} \cdot 100 \le R_л, \text{ где} \quad (5)$$

C_1 и C_2 – результаты измерений массовых концентраций N-нитрозоаминов, полученные в условиях внутрилабораторной прецизионности, т. е. в одной лаборатории в разное время, разными операторами, мг/дм^3;

$R_л$ – предел внутрилабораторной прецизионности, %. Значения предела внутрилабораторной прецизионности приведены в табл. 4.

Если условие (5) не выполняется, процедуру повторяют. При повторном превышении предела повторяемости выясняют причины, приводящие к неудовлетворительным результатам, и принимают меры по их устранению.

Таблица 4

Диапазон измерений содержания N-нитрозоаминов в пробах крови, значения пределов повторяемости, критического диапазона, внутрилабораторной прецизионности при доверительной вероятности $P = 0,95$

Диапазон измерений, мг/дм^3	Предел повторяемости (относительное значение допускаемого расхождения между двумя результатами измерений, полученными в одной лаборатории в условиях повторяемости), r, %	Критический диапазон (относительное значение допускаемого расхождения между наибольшим и наименьшим из четырех результатов измерений, полученных в одной лаборатории в условиях повторяемости), $CR_{0,95}(4)$, %	Предел внутрилабораторной прецизионности (относительное значение допускаемого расхождения между двумя результатами измерений, полученными в одной лаборатории в разное время, разными операторами), $R_л$, %
N-нитрозодиметиламин			
От 0,002 до 0,1 вкл.	14	18	23
N-нитрозодиэтиламин			
От 0,002 до 0,1 вкл.	7	9	28

13.3. Оперативный контроль процедуры измерений с использованием метода добавок.

Оперативный контроль процедуры измерений с использованием метода добавок проводят путем сравнения результата отдельно взятой контрольной процедуры $K_к$ с нормативом контроля K.

Результат контрольной процедуры $K_к$ рассчитывают по формуле:

$$K_к = |\overline{C}' - \overline{C} - C_д|, \text{ где} \qquad (6)$$

$\overline{C}'$ – результат измерений массовой концентрации N-нитрозоамина в пробе с известной добавкой – среднее арифметическое двух результатов измерений полученных в условиях повторяемости, расхождение между которыми удовлетворяет условию (2), мг/дм^3;

$\overline{C}$ – результат измерений массовой концентрации N-нитрозоамина в исходной пробе – среднее арифметическое двух результатов измерений полученных в условиях повторяемости, расхождение между которыми удовлетворяет условию (2), мг/дм^3;

$C_д$ – величина добавки, мг/дм^3.

В качестве добавки используют растворы N-нитрозоаминов, приготовленные по п. 9.4.1.

Норматив контроля K рассчитывают по формуле:

$$K = \sqrt{\Delta^2_{л,C'_{ср}} + \Delta^2_{л,C_{ср}}}, \text{ где} \quad (7)$$

$\Delta_{л,C'_{ср}}$, $\Delta_{л,C_{ср}}$ – значения характеристики погрешности результатов измерений, установленные в лаборатории при реализации методики, соответствующие массовой концентрации N-нитрозоаминов в пробе с известной добавкой и в исходной пробе соответственно, мг/дм^3.

Примечание. Допустимо характеристику погрешности результатов измерений при внедрении методики в лаборатории устанавливать на основе выражения: $\Delta_л = 0{,}84 \cdot \Delta$ с последующим уточнением по мере накопления информации в процессе контроля стабильности результатов измерений.

Процедуру измерений признают удовлетворительной, при выполнении условия:

$$K_к \le K \quad (8)$$

При невыполнении условия (8) контрольную процедуру повторяют. При повторном невыполнении условия (8) выясняют причины, приводящие к неудовлетворительным результатам, и принимают меры по их устранению.

13.4. Оперативный контроль процедуры измерений, а также реализуемые процедуры контроля стабильности результатов выполняемых измерений, приводят в документах лаборатории, устанавливающих порядок и содержание работ по организации методов контроля стабильности результатов измерений в пределах лаборатории.

Примечание. При использовании настоящей методики измерений целесообразно проверить действие ссылочных стандартов на территории Российской Федерации по соответствующему указателю стандартов, составленному на 1 января текущего года, и по соответствующим информационным указателям, опубликованным в текущем году. Если ссылочный документ заменен (изменен), то при пользовании настоящей методикой измерений, следует руководствоваться замененным (измененным) стандартом. Если ссылочный документ отменен без замены, то положение, в котором дана ссылка на него, применяется в части, не затрагивающей эту ссылку.

Методические указания разработаны Федеральным бюджетным учреждением науки ФНЦ «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения» (Уланова Т. С., Зайцева Н. В., Нурисламова Т. В., Попова Н. А., Мальцева О. А., Терентьев Г. И.).

gost.e-ecolog.ru