**Государственное санитарно-эпидемиологическое нормирование Российской Федерации**

4.1. МЕТОДЫ КОНТРОЛЯ. ХИМИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ

# Измерение массовых концентраций свинца, кадмия, мышьяка в крови методом масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой

**Методические указания**
**МУК 4.1.3161—14**

Издание официальное

**Москва • 2014**

gost.e-ecolog.ru

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

4.1. МЕТОДЫ КОНТРОЛЯ. ХИМИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ

# Измерение массовых концентраций свинца, кадмия, мышьяка в крови методом масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой

**Методические указания**
**МУК 4.1.3161—14**

ББК 51.20
И37

И37 **Измерение** массовых концентраций свинца, кадмия, мышьяка в крови методом масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой: Методические указания.—М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2014.—23 с.

ISBN 978—5—7508—1364—3

1. Разработаны Федеральным бюджетным учреждением науки «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения» (Т. С. Уланова, Н. В. Зайцева, Е. В. Стенно, Г. А. Вейхман, О. В. Гилева, М. А. Баканина); ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России (М. С. Орлов).

2. Рекомендованы к утверждению Комиссией по государственному санитарно-эпидемиологическому нормированию Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (протокол от 26 декабря 2013 г. № 4).

3. Утверждены врио руководителя Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Главного государственного санитарного врача Российской Федерации А. Ю. Поповой 24 февраля 2014 г.

4. Введены впервые.

**ББК 51.20**

ISBN 978—5—7508—1364—3

**© Роспотребнадзор, 2014**
**© Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2014**

УТВЕРЖДАЮ
Врио руководителя Федеральной службы
по надзору в сфере защиты прав
потребителей и благополучия человека,
Главного государственного санитарного
врача Российской Федерации
А. Ю. Попова
24 февраля 2014 г.

4.1. МЕТОДЫ КОНТРОЛЯ. ХИМИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ

# Измерение массовых концентраций свинца, кадмия, мышьяка в крови методом масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой

## Методические указания МУК 4.1.3161—14

Свидетельство о метрологической аттестации № 88-16374-242-01.00076—2012 от 26.11.2012.

## 1. Назначение и область применения

1.1. Настоящие методические указания устанавливают порядок применения метода масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой (далее ICP-MS) для измерения массовой концентрации свинца, кадмия, мышьяка в пробах крови в диапазоне 0,1—1 500, 0,05—1 000, 0,1—500 мкг/дм$^3$ соответственно.

1.2. Методические указания по измерению массовых концентраций свинца, кадмия, мышьяка в крови методом масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой 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

Свинец – мягкий серый металл. В разбавленных кислотах практически не растворим. Растворяется в азотной кислоте, в мягкой воде, осо-

бенно хорошо в присутствии кислорода воздуха и углекислого газа. При нагревании непосредственно соединяется с кислородом воздуха, галогенами, серой, теллуром. Относится к 1 классу опасности.

| | |
|---|---|
| Регистрационный номер CAS | 7439-92-1 |
| Формула | Pb |
| Атомная масса | 207,2 |
| $T_{пл}$, °C | 327,4 |
| $T_{кип.}$, °C | 1 744 |
| Плотность, г/см$^3$ | 11,34 |
| Класс опасности | 1 |

Кадмий – серебристо-белый металл, легкий, ковкий, тягучий. Нерастворим в воде. Растворяется в азотной кислоте, медленно растворяется соляной и серной кислотами. Относится к 1 классу опасности.

| | |
|---|---|
| Регистрационный номер CAS | 7440-43-9 |
| Формула | Cd |
| Атомная масса | 112,40 |
| $T_{пл}$, °C | 321,0 |
| $T_{кип.}$, °C | 1 744 |
| Плотность, г/см$^3$ | 8,63-8,69 |
| Класс опасности | 1 |

Мышьяк – кристаллы серо-стального цвета, элемент состоит из одного устойчивого изотопа $^{75}As$. Соединения мышьяка летучи при высоких температурах. Относится ко 2-му классу опасности. На воздухе мышьяк всегда покрывается пленкой мышьяковистого ангидрида ($As_2O_3$), непосредственно соединяется с галогенами. Все соединения мышьяка, растворимые в воде или переходящие в раствор под действием желудочного сока, чрезвычайно ядовиты. Из соединений мышьяка, применяемых на производстве, наиболее опасны мышьяковистый ангидрид ($As_2O_3$) и особенно опасен мышьяковистый водород ($AsH_3$).

| | |
|---|---|
| Регистрационный номер CAS | 7440-38-2 |
| Формула | As |
| Атомная масса | 74,922 |
| $T_{пл}$, °C | 817 |
| $T_{возг.}$, °C | 615 |
| Плотность, г/см$^3$ | 5,72 |
| Класс опасности | 2 |

## 3. Метрологические характеристики методики выполнения измерений

При соблюдении всех регламентированных условий и проведении анализа в точном соответствии с данной методикой значения погрешности (и её составляющих) результатов измерений не превышают значений, приведенных в табл. 1.

Таблица 1

**Диапазоны измерений, значения точности (правильности и прецизионности) методики**

| Диапазон измерений массовой концентрации элементов, мкг/дм$^3$ | Показатель точности (границы относительной погрешности), $\pm\,\delta$, % $P = 0{,}95$ | Показатель повторяемости (относительное среднеквадратическое отклонение повторяемости), $\sigma_r$, % | Показатель воспроизводимости (относительное среднеквадратическое отклонение воспроизводимости), $\sigma_R$, % | Предел повторяемости, $r$, % ($P = 0{,}95$ $n = 2$) |
|---|---|---|---|---|
| Свинец | | | | |
| от 0,1 до 1 | 36 | 12 | 18 | 34 |
| св. 1 до 100 | 24 | 8 | 12 | 22 |
| св. 100 до 1 500 | 12 | 4 | 6 | 11 |
| Кадмий | | | | |
| от 0,05 до 1 | 36 | 13 | 18 | 36 |
| св. 1 до 100 | 20 | 5 | 10 | 14 |
| св. 100 до 1 000 | 10 | 2 | 5 | 6 |
| Мышьяк | | | | |
| от 0,1 до 1 | 38 | 13 | 19 | 36 |
| св. 1 до 100 | 34 | 10 | 17 | 28 |
| св. 100 до 500 | 22 | 7 | 11 | 20 |

## 4. Метод измерения

4.1. Измерение массовых концентраций свинца, кадмия, мышьяка в крови выполняют методом масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой, основанным на использовании индуктивно связанной аргоновой плазмы в качестве источника ионов и масс-спектрометра для их разделения и детектирования.

Подготовку проб крови проводят способом кислотного растворения с последующим центрифугированием или разложением проб в микроволновой системе подготовки проб.

Диапазоны измерений массовых концентраций свинца, кадмия, мышьяка в анализируемом растворе пробы приведены в табл. 2.

Таблица 2

**Диапазоны измерений массовых концентраций элементов в анализируемом растворе пробы (в 1—2 %-м растворе азотной кислоты)**

| Наименование определяемого элемента | Диапазон измерений в анализируемом растворе, мкг/дм$^3$ |
|---|---|
| Свинец | от 0,01 до 15 вкл. |
| Кадмий | от 0,005 до 10 вкл. |
| Мышьяк | от 0,01 до 5 вкл. |

4.2. Характеристика показателей и комплектующих масс-спектрометра с индуктивно связанной плазмой, используемого при выполнении измерений:

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

пределы обнаружения: бериллий $\leq 1{,}5$ нг/дм$^3$, индий $\leq 0{,}5$ нг/дм$^3$, висмут $\leq 0{,}5$ нг/дм$^3$;

чувствительность (имп./с на 1 мг/дм$^3$): литий (7) $\geq 30 \cdot 10^6$, стронций(88) $\geq 80 \cdot 10^6$, таллий(205) $\geq 40 \cdot 10^6$;

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

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

двузарядные ионы, (церий $^{2+}$/церий$^{+}$): $\leq 3$ %;

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

уровень фона на массе 9: $< 5$ имп./с;

скорость работы детектора:$\geq$ 100 мкс на 1 ион;

микроаэрозольный распылитель;

перистальтический насос для подачи образца;

распылительная камера с электронным Пельтье-охлаждением;

диаметр инжектора 2,5 мм.

## 5. Средства измерений, реактивы, вспомогательные устройства и материалы

### *5.1. Средства измерений*

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

| | |
|---|---|
| Масс-спектрометр с индуктивно связанной плазмой | |
| Дозаторы жидкости механические с погрешностью ± 0,1 мм$^3$ объемом дозирования 1—5 см$^3$, 100—1 000 мм$^3$, 20—200 мм$^3$ с одноразовыми наконечниками | ГОСТ 28311—89 |
| Пипетки 1–1–2–1, 1–2–2–5, 1–2–2–10 | ГОСТ 29227—91 |
| Пробирки из полипропилена конические градуированные на 15 см$^3$, ТС 15А | |
| Колбы 2–25–2, 2–50–2, 2–100–2, 2–200–2, 2–250–2, 2–500–2 | ГОСТ 1770—74 |
| Стандартный образец состава водного раствора ионов металлов РМ-2 (железо, никель, свинец, марганец, цинк) | ГСО 7272—96 |
| Стандартный образец состава водного раствора ионов металлов РМ-3 (алюминий, мышьяк, кадмий, кобальт, хром, медь) | ГСО 7325—96 |

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

### *5.2. Реактивы*

| | |
|---|---|
| Кислота азотная, концентрированная, осч | ГОСТ 11125—84 |
| Дистиллированная вода | ГОСТ 6709—72 |
| Деионизованная вода | ГОСТ Р 52501—05 |
| Водорода перекись | ГОСТ 177—88 |
| Аргон жидкий или газообразный, вч (99,998 %) | ТУ-2114-005-00204760 |
| Гепарин | |
| Комплексный раствор с содержанием элементов сравнения висмут, германий, индий, литий[6], скандий, тербий, иттрий 10 мг/дм$^3$ | |
| Раствор настройки чувствительности масс-спектрометра с содержанием лития, магния, иттрия, церия, таллия, кобальта 1 мкг/дм$^3$ или 10 мкг/дм$^3$ | |

**Примечание.** Допускается использование реактивов с более высокой квалификацией.

### *5.3. Вспомогательные устройства и материалы*

| | |
|---|---|
| Система очистки воды, позволяющая получать дистиллированную и деионизованную воду | |
| Сушильный шкаф | ТУ 9452-002-00141798 |
| Шкаф вытяжной химический | ТУ 25-11.1630 |
| Микроволновая система подготовки проб | ТУ 3442 001-31946633—03 |
| Центрифуга | ТУ 9443-001-245.23530 |
| Ультразвуковая мойка | ТУ 9451-012-55307168—09 |
| Газификатор или баллон для аргона | ГОСТ 949–73 |
| Холодильник бытовой любого типа для хранения проб | |
| Пробирки полипропиленовые для хранения и транспортирования биологических проб типа Эппендорф вместимостью 2 $см^3$ | |
| Пробирки вакуумные для забора крови с напылением гепарина вместимостью 6 $см^3$ | |
| Пробирки из полипропилена градуированные с винтовыми крышками на 50 $см^3$ | |
| Автоклавы микроволновой системы из алкоксилированного тефлона | |
| Вкладыши кварцевые в автоклавы микроволновой системы | |
| Пленка лабораторная герметизирующая | |

**Примечание.** Допускается использование других вспомогательных устройств и материалов аналогичного назначения, технические характеристики которых не уступают указанным.

## 6. Требования безопасности и охраны окружающей среды

6.1. При выполнении измерений следует соблюдать требования техники безопасности при работе с химическими реактивами по ГОСТ 12.1.007—76, требования электробезопасности при работе с электроустановками в соответствии с ГОСТ 12.1.019—09, а также требования, изложенные в технической документации на эксплуатацию масс-спектрометра.

6.2. При работе с сосудами, работающими под давлением, необходимо соблюдать правила их устройства и безопасной эксплуатации в соответствии с ПБ 03-576-03.

6.3. 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.

6.4. Содержание вредных веществ в воздухе рабочей зоны не должно превышать ПДК (ОБУВ), установленных ГН 2.2.5.1313—03 и 2.2.5.2308—07.

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

## 7. Требования к квалификации операторов

К выполнению измерений и обработке их результатов допускают специалистов, имеющих опыт работы в химической лаборатории, прошедших обучение и владеющих техникой проведения масс-спектрометрического анализа. Операции по подготовке проб к анализу может выполнять лаборант или техник, имеющий опыт работы в химической лаборатории. К обслуживанию масс-спектрометра допускаются специалисты, имеющие опыт работы, прошедшие инструктаж по технике безопасности на рабочем месте и изучившие правила обслуживания масс-спектрометра.

## 8. Условия измерений

8.1. При приготовлении растворов и подготовке проб в лаборатории соблюдают следующие условия:

– температура воздуха (20 ± 5) °С;

– атмосферное давление от 84,0 до 106,7 кПа (630—800 мм рт. ст.);

– влажность воздуха от 30 до 80 %.

8.2. Выполнение измерений на масс-спектрометре проводят в лабораторных помещениях, оборудованных согласно требованиям руководства по эксплуатации прибора. Градиент температуры не должен превышать 2 °С/ч.

## 9. Подготовка к выполнению измерений

При подготовке к выполнению измерений проводят следующие работы:

- подготовка посуды;
- подготовка масс-спектрометра;

- приготовление растворов для градуировки;
- установление градуировочной характеристики.

### *9.1. Подготовка посуды*

Тефлоновые и кварцевые стаканы микроволновой системы пробоподготовки, пластиковую посуду (в том числе новые) отмывают в теплой проточной воде. Далее промывают в ультразвуковой мойке при температуре 45—50 °С: 3—4 раза в дистиллированной воде по 10 мин со сменой воды, затем 30 мин в азотной кислоте, разбавленной дистиллированной водой 1 : 5 (в пластиковом контейнере), затем промывают в дистиллированной воде 3—4 раза по 10 мин со сменой воды. Ополаскивают деионизованной водой. Посуду для микроволновой системы, пробирки для стандартных образцов хранят в герметично закрытом пластиковом контейнере, пробирки для приготовления проб и пробирки для готовых растворов проб (виалы для встроенного автоматического пробоотборника) хранят до использования в тефлоновых или полиэтиленовых емкостях в деионизованной воде.

Посуду, используемую для отбора и хранения биологических сред многократно перед мытьем дезинфицируют с применением дезинфицирующих средств, например замачивают в 4 %-й перекиси водорода на 90 мин, отмывают в проточной воде.

Пипетки многократного использования промывают горячей проточной водой, замачивают на 24 ч в азотной кислоте, разбавленной дистиллированной водой 1 : 5, промывают 4—5 раз в дистиллированной воде, меняя воду, ополаскивают деионизованной водой.

Хранят в герметично закрытом пластиковом контейнере.

### *9.2. Подготовка масс-спектрометра*

Масс-спектрометр подготавливают к работе в соответствии с инструкцией по эксплуатации прибора. После включения прибора производят проверку рабочих характеристик прибора: чувствительности, уровня фона, уровня вторичных оксидных и двузарядных ионов. Используют раствор настройки чувствительности масс-спектрометра, содержащий 1 мкг/дм$^3$ лития, магния, иттрия, церия, таллия, кобальта в 1 %-й азотной кислоте.

Пример режима проведения измерений в табл. 3.

Таблица 3

**Условия выполнения анализа на масс-спектрометре**

| Параметр | Значение |
|---|---|
| Мощность высокочастотного сигнала (Вт) | 1500 |
| Расстояние от горелки до отбирающего конуса (мм) | 7,2 |
| Смещение горелки по горизонтали (мм) | –0,4 |
| Смещение горелки по вертикали (мм) | 1,2 |
| Скорость потока газа-носителя (дм$^3$/мин) | 0,9 |
| Скорость потока поддувочного газа (дм$^3$/мин) | 0,28 |
| Насос для распылителя (об./мин) | 0,1 |
| Температура распылительной камеры (°С) | 2 |
| Вытягивающая линза 1 (В) | 2,7 |
| Вытягивающая линза 2 (В) | –67 |
| Смещающая омега-линза (В) | –16 |
| Омега-линза (отделяет ионы) (В) | 3,8 |
| Линза на входе реакционной ячейки (В) | –36 |
| Линза, фокусирующая на квадруполь (В) | 5 |
| Линза на выходе реакционной ячейки | –34 |
| Высокочастотное напряжение на октополе (В) | 160 |
| Смещающее напряжение на октополе (В) | –6 |
| Смещающее напряжение на квадруполе (В) | –3 |
| Период интегрирования при концентрации до 50 мкг/дм$^3$ (с) | 0,10 |
| Период интегрирования при концентрации от 50 до 100 мкг/дм$^3$ (с) | 0,010 |
| Скорость подачи образца (см$^3$/мин) | 0,4 |

### *9.3. Приготовление основных растворов*

9.3.1. Основной раствор стандартного образца с массовыми концентрациями анализируемого элемента 10 мг/дм$^3$.

Готовят из аттестованного раствора с массовыми концентрациями ионов анализируемых элементов (кадмия, мышьяка, свинца) 0,1 г/дм$^3$.

*В мерную колбу вместимостью 50 см$^3$ вносят 5 см$^3$ стандартного* образца состава раствора ионов металла и доводят объем в колбе до метки 1 %-м раствором азотной кислоты. Раствор хранят в полиэтиленовой посуде в течение 3 месяцев.

9.3.2. Раствор № 1 с массовыми концентрациями ионов анализируемых элементов 100 мкг/дм$^3$.

Готовят из основного раствора стандартного образца с массовыми концентрациями анализируемых элементов 10 мг/дм$^3$.

В мерную колбу вместимостью 50 см$^3$ вносят 0,5 см$^3$ раствора стандартного образца с массовыми концентрациями анализируемых элементов 10 мг/дм$^3$ и доводят объем в колбе до метки 1 %-м раствором азотной кислоты. Хранят 3—5 дней в полипропиленовых пробирках.

9.3.3. Раствор № 2 с массовыми концентрациями анализируемых элементов 50 мкг/дм$^3$.

Готовят из основного раствора стандартного образца с массовыми концентрациями анализируемых элементов 10 мг/дм$^3$.

В мерную колбу вместимостью 100 см$^3$ вносят 0,5 см$^3$ раствора стандартного образца с массовыми концентрациями анализируемых элементов 10 мг/дм$^3$ и доводят объем в колбе до метки 1 %-м раствором азотной кислоты. Хранят 3—5 дней в полипропиленовых пробирках.

9.3.4. Раствор № 3 с массовыми концентрациями анализируемых элементов 10 мкг/дм$^3$.

Готовят из раствора № 1 с массовыми концентрациями анализируемых элементов 100 мкг/дм$^3$.

В мерную колбу вместимостью 50 см$^3$ вносят 5 см$^3$ раствора № 1 и доводят объем в колбе до метки 1 %-м раствором азотной кислоты. Хранят 3—5 дней в полипропиленовых пробирках.

9.3.5. Раствор внутреннего стандарта с массовыми концентрациями элементов сравнения (висмут, германий, тербий и др.) 100 мкг/дм$^3$.

Готовят из раствора с массовыми концентрациями элементов сравнения 10 мг/дм$^3$.

В мерную колбу вместимостью 50 см$^3$ вносят 0,5 см$^3$ основного раствора с массовыми концентрациями элементов сравнения 10 мг/дм$^3$ и доводят объем в колбе до метки 1 %-м раствором азотной кислоты. Раствор хранят в полипропиленовой пробирке 2—3 дня.

9.3.6. Раствор внутреннего стандарта с массовыми концентрациями элементов сравнения (германий, тербий) 1 мкг/дм$^3$ в деионизованной воде.

В мерную колбу вместимостью 50 см$^3$ вносят 0,5 см$^3$ раствора внутреннего стандарта с массовыми концентрациями элементов сравнения 100 мкг/дм$^3$ и доводят объем деионизованной водой до метки. Переливают в полипропиленовую пробирку. Используют свежеприготовленным.

9.3.7. Раствор азотной кислоты 1 %-й.

8 см$^3$ концентрированной азотной кислоты плотностью 1,415 г/см$^3$ смешивают с 512 см$^3$ деионизованной воды. Хранят в полиэтиленовой посуде.

9.3.8. Раствор с массовыми концентрациями лития, магния, иттрия, церия, таллия, кобальта 1 мкг/дм$^3$.

Настроечный раствор с массовыми концентрациями лития, магния, иттрия, церия, таллия, кобальта 1 мкг/дм$^3$ применяют без дополнительных процедур подготовки.

При использовании настроечного раствора для ICP-MS с более высоким содержанием элементов (например, 10 мкг/дм$^3$) проводят соответствующее разбавление его 1 %-м раствором азотной кислоты. Для этого в мерную колбу вместимостью 100 см$^3$ вносят 10 см$^3$ настроечного раствора с массовой концентрацией 10 мкг/дм$^3$ и доводят раствор до метки 1 %-м раствором азотной кислоты. Раствор хранят в полиэтиленовой посуде в течение 6 месяцев.

### *9.4. Приготовление градуировочных растворов*

Для приготовления градуировочных растворов растворы № 1, 2, 3, раствор внутреннего стандарта с массовой концентрацией элементов сравнения (германий, тербий) 100 мкг/дм$^3$ и раствор 1 %-й азотной кислоты в объемах, приведенных в табл. 4, автоматическим дозатором вносят в пробирки для автоматического пробоотборника вместимостью 6 см$^3$ (или другие пробирки, используемые при измерении концентрации растворов на приборе). Градуировочные растворы применяют свежеприготовленными.

Таблица 4

**Приготовление растворов для установления градуировочной характеристики (объем полученного раствора 5 см$^3$)**

| 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 | 25,0 |
| 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 | – | 2,5 |
| Объем раствора № 1 100 мкг/дм$^3$, см$^3$ | – | – | – | – | – | 0,5 | – |
| 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 %-й азотной кислоты, см$^3$ | 4,95 | 4,90 | 4,90 | 4,45 | 4,45 | 4,45 | 2,45 |

### *9.5. Построение градуировочной характеристики*

Градуировочную характеристику устанавливают на приготовленных градуировочных растворах. Рабочую серию, состоящую из 5—6 растворов, готовят непосредственно перед использованием путем разведения рабочих растворов определяемых элементов и раствора, содержащего элементы сравнения тербий и германий (внутренний стандарт) (табл. 4).

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

### *9.6. Контроль стабильности градуировочной характеристики*

Контроль стабильности градуировочной характеристики проводят перед началом анализа проб. Проверка заключается в измерении содержания элемента в 1—2 градуировочных растворах, массовая концентрация которых соответствует массовым концентрациям в анализируемых пробах.

Градуировка признается стабильной, если расхождение между известным значением массовых концентраций определяемого элемента в растворе для градуировки и обнаруженным значением концентраций в этом растворе не превышает норматив контроля:

$$|C_i - C| \le K_{гр}, \text{ где}$$

$C$ – аттестованное (расчетное) значение массовой концентрации определяемого элемента в растворе для градуировки;

$C_i$ – обнаруженное значение массовой концентрации определяемого элемента в растворе для градуировки;

$K_{гр}$ – норматив контроля стабильности градуировочной характеристики.

Значения $K_{гр}$ приведены в табл. 5.

Таблица 5

**Значения норматива контроля стабильности градуировочной характеристики**

| Наименование элемента | Значение норматива контроля стабильности градуировочной характеристики, $K_{гр}$, мкг/дм$^3$ |
|---|---|
| Свинец | $0{,}14 \cdot C$ |
| Кадмий | $0{,}10 \cdot C$ |
| Мышьяк | $0{,}17 \cdot C$ |
| **Примечание.** $C$ – аттестованное (расчетное) значение определяемого элемента в градуировочном образце | |

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 производят, в зависимости от поставленной задачи, из пальца, вены, пупочной вены в химически чистые, обеззараженные полипропиленовые пробирки с крышками объемом 1—15 $см^3$ или типа Эппендорф с добавлением антикоагулянта (гепарин), или в вакуумные пробирки с внесенным антикоагулянтом. Возможно хранение проб в холодильнике (от 0 до 4 °С) до 3 суток или длительное хранение при замораживании.

### *10.2. Порядок выполнения измерений*

Перед выполнением измерений проводят подготовку проб способом кислотного растворения или разложением проб в микроволновой системе подготовки проб.

10.2.1. Подготовку проб проводят в вытяжном шкафу. Готовят холостую пробу и контрольную (проверочную) пробу. В качестве контрольной пробы служат пробы крови с известной концентрацией или пробы с добавкой известного количества определяемого элемента.

Для каждой серии измерений готовят не менее двух холостых проб, повторяя процедуру подготовки проб крови. Для этого используют посуду из той же партии, которая используется для анализа, и добавляют реактивы, что и в анализируемых пробах.

Для учета погрешностей пробоподготовки, разбавления, транспортных помех, улучшения прецизионности при подготовке к пробам добавляют элемент сравнения (внутренний стандарт). В качестве внутреннего стандарта рекомендуется использовать комплексный раствор с содержанием элементов сравнения (висмут, германий, индий, литий[6], скандий, тербий, иттрий) 10 $мг/дм^3$.

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

10.2.2. Кислотное растворение. Пробу крови объемом 0,1—0,2 $см^3$ вносят в конические градуированные пробирки из полипропилена вместимостью 15 $см^3$, добавляют 0,1 $см^3$ комплексного раствора внутреннего стандарта с массовой концентрацией элемента сравнения 100 $мкг/дм^3$, добавляют 0,2—0,4 $см^3$ концентрированной азотной кислоты плотностью 1,415 $г/см^3$, закрывают крышкой, пробирку с содержимым взбалтывают, нагревают на водяной бане при температуре 65—70 °С до гомогенизации (45—60 мин). Затем доводят до 10 $см^3$ деионизованной водой, центрифугируют 10 мин со скоростью 2 700—3 000 об./мин. Готовый для анализа раствор переносят в виалу автоматического пробоотборника.

Подготовленные растворы используют для проведения измерений массовых концентраций элементов.

10.2.3. Микроволновое разложение. Подготовку проб крови проводят в соответствии с программой, прилагаемой к используемой микроволновой системе подготовки проб.

Пример программы проведения микроволнового разложения.

Пробу крови объемом 0,5 (1,0) $см^3$ с помощью автоматического дозатора жидкости вносят в кварцевые вкладыши или в тефлоновые автоклавы микроволновой системы подготовки проб, добавляют 0,5 $см^3$ раствора внутреннего стандарта с массовой концентрацией ионов элемента сравнения 100 $мкг/дм^3$, добавляют 4,0 (3,5) $см^3$ концентрированной азотной кислоты плотностью 1,415 $г/см^3$. Оставляют на 5—10 мин открытыми. Автоклавы с внесенной пробой закрывают и устанавливают в микроволновую систему подготовки проб в соответствии с инструкцией. Проводят разложение пробы в микроволновой системе в течение 15 мин при температуре 190 °С. Полученный минерализат объемом 0,5 $см^3$ вносят в пробирку автоматического пробоотборника, добавляют 4,5 $см^3$ деионизованной воды, накрывают герметизирующей лабораторной пленкой, перемешивают.

Подготовленные растворы используют для измерений массовых концентраций элементов.

### *10.3. Выполнение измерений*

Перед началом измерения подготовленных проб измеряют 1—2 градуировочных раствора, соответствующих концентрациям анализируемого элемента в пробе. Для выявления и учета возможных изменений чувствительности прибора повторные измерения растворов стандартного образца и контрольных (проверочных) проб (п.п. 9.4, 10.2.1)

проводят через 10—15 образцов. Замер проводят с учетом внесенного внутреннего стандарта, используя программное обеспечение масс-спектрометра.

При определении свинца и кадмия в качестве элемента сравнения рекомендуется использовать висмут или тербий, при определении мышьяка – германий.

При измерении растворов проб с массовой концентрацией выше указанной в табл. 4 рекомендуется провести дополнительное разбавление пробы, учитывая данное разбавление при вычислении результатов (коэффициент *K*).

Измеряют деионизованную воду с внесенным раствором внутреннего стандарта для определения предела обнаружения.

## 11. Обработка результатов измерений

11.1. Массовую концентрацию определяемого элемента в крови рассчитывают по формуле:

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

$C$ – массовая концентрация определяемого элемента в крови, мкг/дм$^3$;

$\overline{a}$ – среднее значение массовой концентрации элемента в растворе пробы, мкг/дм$^3$;

$\overline{x}_n$ – среднее значение массовой концентрации элемента в растворе холостой пробы, мкг/дм$^3$;

$K$ – коэффициент разбавления;

$V_1$ – объем минерализованной пробы, дм$^3$;

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

11.2. За результат измерения $\overline{C}$ принимают среднее арифметическое значение двух параллельных определений $C_1$, $C_2$, для которых выполняется условие:

$$|C_1 - C_2| \le 0{,}01 \cdot r \cdot \frac{C_1 + C_2}{2}, \text{ где} \qquad (1)$$

$r$ – предел повторяемости.

Значения предела повторяемости приведены в табл. 6.

Таблица 6

**Значения пределов повторяемости, воспроизводимости и критического диапазона при доверительной вероятности $P = 0,95$**

| Диапазон измерений, мкг/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 четырех результатов измерений, полученных в одной лаборатории в условиях повторяемости), $CR_{0,95}(4)$, % | Предел воспроизводимости (относительное значение допускаемого расхождения между двумя результатами измерений, полученными в разных лабораториях), $R$, % |
|---|---|---|---|
| Свинец | | | |
| от 0,1 до 1 вкл. | 34 | 43 | 50 |
| св. 1 до 100 вкл. | 22 | 29 | 34 |
| св. 100 до 1 500 | 11 | 14 | 17 |
| Кадмий | | | |
| от 0,05 до 1 вкл. | 36 | 47 | 50 |
| св. 1 до 100 вкл. | 14 | 18 | 28 |
| св. 100 до 1 000 | 6 | 7 | 14 |
| Мышьяк | | | |
| от 0,1 до 1 вкл. | 36 | 47 | 53 |
| св. 1 до 100 вкл. | 28 | 36 | 48 |
| св. 100 до 500 | 20 | 25 | 31 |

При невыполнении условия (1) получают дополнительно еще два результата измерений. За результат измерений принимают среднее арифметическое четырех результатов измерений, полученных в условиях повторяемости, для которых выполняется условие:

$$\left|C_{\max,4} - C_{\min,4}\right| \le 0,01 \cdot CR_{0,95}(4) \cdot \frac{C_1 + C_2 + C_3 + C_4}{4}, \text{ где} \quad (2)$$

$CR_{0,95}(4)$ – критический диапазон. Значения критического диапазона приведены в табл. 6.

При невыполнении условия (2) в качестве окончательного результата измерений принимают медиану четырех результатов измерений,

полученных в условиях повторяемости (параллельных определений). Дополнительно выявляют и устраняют причины, приводящие к невыполнению условия (1).

11.3. Расхождение между результатами измерений, полученными в двух лабораториях, не должно превышать предела воспроизводимости. Значения предела воспроизводимости приведены в табл. 6.

## 12. Оформление результатов измерений

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

$\overline{C}$ – результат измерений, мкг/дм$^3$;

$\Delta$ – характеристика погрешности, мкг/дм$^3$ при $P = 0{,}95$, значение $\Delta$ рассчитывают по формуле:

$$\Delta = \frac{\delta \cdot \overline{C}}{100}, \text{ где}$$

$\delta$ – относительное значение характеристики погрешности, %. Значение $\delta$ приведено в табл. 1.

## 13. Контроль точности результатов измерений

13.1. Контроль качества результатов измерений в лаборатории при реализации методики осуществляют по ГОСТ Р ИСО 5725-6.

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

Проверку приемлемости результатов измерений, получаемых в условиях внутрилабораторной прецизионности (в пределах одной лаборатории, разными операторами, в разное время), проводят по результатам измерений массовой концентрации определяемого металла из образцов крови с одинаковым содержанием металла. Результаты измерений признают приемлемыми при выполнении условия:

$$\frac{|C_1 - C_2|}{(C_1 + C_2)/2} \cdot 100 \ \% \leq R_л, \text{ где} \qquad (3)$$

$C_1$ и $C_2$ – результаты измерений массовой концентрации определяемого элемента, полученные в условиях внутрилабораторной прецизионности, т. е. в одной лаборатории, в разное время, разными операторами;

$R_л$ – предел внутрилабораторной прецизионности, значения предела внутрилабораторной прецизионности приведены в табл. 7.

Таблица 7

**Значения предела внутрилабораторной прецизионности при доверительной вероятности $P = 0,95$**

| Диапазон измерений, мкг/дм$^3$ | Предел внутрилабораторной прецизионности (относительное значение допускаемого расхождения между двумя результатами измерений, полученными в одной лаборатории, в разное время, разными операторами), $R_л$, % |
|---|---|
| Свинец | |
| от 0,1 до 1 вкл. | 42 |
| св. 1 до 100 вкл. | 28 |
| св. 100 до 1 500 | 14 |
| Кадмий | |
| от 0,05 до 1 вкл. | 40 |
| св. 1 до 100 вкл. | 23 |
| св. 100 до 1 000 | 11 |
| Мышьяк | |
| от 0,1 до 1 вкл. | 44 |
| св. 1 до 100 вкл. | 40 |
| св. 100 до 500 | 26 |

Если условие (3) не выполнено, процедуру повторяют. При повторном невыполнении условия (3) выясняют причины, приводящие к неудовлетворительным результатам.

13.3. Контроль процедуры измерений с использованием образцов для контроля.

Образцами для контроля процедуры измерений являются аттестованные смеси с соответствующей матрицей (крови). Измерения массовой концентрации элементов в образцах для контроля проводят в соответствии с прописью методики измерений. Оперативный контроль процедуры измерений проводят путем сравнения результата отдельно взятой контрольной процедуры $K_к$ с нормативом контроля точности $K$.

Результат контрольной процедуры $K_к$ рассчитывают по формуле:

$$K_k = |\overline{C_i} - C_{am}|, \text{ где}$$

$\overline{C_i}$ – результат контрольного измерения массовой концентрации элементов в образце для контроля – среднее арифметическое результатов параллельных определений, для которых выполняется условие (1);

$C_{am}$ – аттестованное значение массовой концентрации определяемых элементов в образце для контроля.

Норматив контроля $K$ рассчитывают по формуле:

$$K = \Delta'_{л}, \text{ где}$$

$\Delta'_{л}$ – границы абсолютной погрешности результатов измерений, установленные в лаборатории при реализации методики, и соответствующие аттестованному значению элемента в образце для контроля, рассчитывают по формуле:

$$\Delta'_{л} = 0{,}01 \cdot \delta'_{л} \cdot C_{am}, \text{ где}$$

$\delta'_{л}$ – границы относительной погрешности результатов измерений при реализации методики измерений в лаборатории.

Качество контрольной процедуры признают удовлетворительным при выполнении условия:

$$K_к \le K \qquad (4)$$

При невыполнении условия (4) эксперимент повторяют. При повторном невыполнении условия (4) выясняют и устраняют причины, приводящие к неудовлетворительным результатам.

**Примечание.** Допустимо границы абсолютной погрешности результатов измерений при внедрении методики в лаборатории устанавливать на основе выражения: $\delta'_{л} = 0{,}84\ \delta$, с последующим уточнением по мере накопления информации в процессе контроля стабильности результатов измерений ($\delta$ – границы относительной погрешности измерений, значения $\delta$ приведены в табл. 1).

13.4. Алгоритм оперативного контроля процедуры измерений с использованием метода добавок.

Образцами для контроля процедуры измерений являются образцы крови с внесенными в них добавками аттестованного раствора определяемого элемента, подготовленного в соответствии с п. 9.3.2.

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

Результат контрольной процедуры $K_к$ рассчитывают по формуле:

$$K_к = \left| \overline{C'} - \overline{C} - C_д \right|, \text{ где}$$

$\overline{C'}$ – результат измерений массовой концентрации элемента в пробе с известной добавкой – среднее арифметическое двух результатов измерений, полученных в условиях повторяемости, расхождение между которыми удовлетворяет условию (1);

$\overline{C}$ – результат измерений массовой концентрации элемента в исходной пробе – среднее арифметическое двух результатов измерений, полученных в условиях повторяемости, расхождение между которыми удовлетворяет условию (1);

$C_д$ – величина введенной добавки.

Норматив контроля $K$ рассчитывают по формуле:

$$\Delta K = \sqrt{\Delta^2_{л,\overline{C''}} + \Delta^2_{л,\overline{C'}}}, \text{ где}$$

$\Delta_{л,\overline{C''}}$, $\Delta_{л,\overline{C'}}$ – значения характеристики погрешности результатов измерений, установленные в лаборатории при реализации методики, соответствующие массовой концентрации элемента в пробе с известной добавкой и в исходной пробе соответственно.

**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:

$$K_к \le K \qquad (5)$$

При невыполнении условия (5) контрольную процедуру повторяют. При повторном невыполнении условия (5) выясняют и устраняют причины, приводящие к неудовлетворительным результатам, и принимают меры по их устранению.

13.5. Проверка приемлемости результатов измерений, получаемых в условиях воспроизводимости

Образцами для проверки приемлемости результатов измерений, получаемых в условиях воспроизводимости, являются образцы крови с одинаковым содержанием определяемых элементов. Результаты измерений признают приемлемыми при выполнении условия:

$$\left|\overline{C}_1 - \overline{C}_2\right| \le 0{,}01 \cdot R \cdot \frac{\overline{C}_1 + \overline{C}_2}{2}, \text{ где} \qquad (6)$$

$\overline{C}_1$ и $\overline{C}_2$ – результаты измерений массовых концентраций металлов, полученные в разных лабораториях, -- средние арифметические двух результатов измерений, полученных в условиях повторяемости, для которых выполняется условие (1);

$R$ – предел воспроизводимости, значения предела воспроизводимости приведены в табл. 6.

При выполнении условия (6) результаты измерений, полученные в двух лабораториях, являются совместимыми и может быть рассчитано общее среднее арифметическое результатов измерений, полученных в двух лабораториях.

13.6. Периодичность контроля исполнителем процедуры выполнения измерений, а также реализуемые процедуры контроля стабильности результатов выполняемых измерений регламентируют во внутренних документах лаборатории.

**Измерение массовых концентраций свинца, кадмия, мышьяка в крови методом масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой**

**Методические указания**
**МУК 4.1.3161—14**

Редактор Н. В. Кожока
Технический редактор Е. В. Ломанова

Подписано в печать 19.12.14

Формат 60×84/16 Усл. печ. л. 1,39
Тираж 200 экз. Заказ 85

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
отделом издательского обеспечения
Федерального центра гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора
117105, Москва, Варшавское ш., 19а

Отделение реализации, тел./факс 8(495)952-50-89

gost.e-ecolog.ru