



**ФЕДЕРАЛЬНОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ НАУКИ
«ФЕДЕРАЛЬНЫЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР МЕДИКО-ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ
ТЕХНОЛОГИЙ УПРАВЛЕНИЯ РИСКАМИ ЗДОРОВЬЮ НАСЕЛЕНИЯ»**

**СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ В
ХИМИКО АНАЛИТИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ,
ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ ДЛЯ ПОДДЕРЖКИ ОСНОВНЫХ
НАПРАВЛЕНИЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ
РОСПОТРЕБНАДЗОРА**

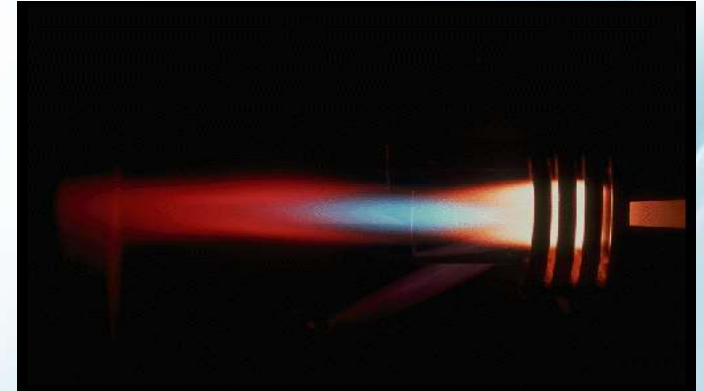
**Заведующий отделом химико-аналитических
методов исследования,
доктор биологических наук
Уланова Татьяна Сергеевна
ulanova@fcrisk.ru**

Перспективными являются такие направления химико-аналитических исследований, как:

- разработка современных высокочувствительных, селективных стандартизованных методик определения химических соединений и элементов в продуктах питания для обеспечения безопасности пищевой продукции;
- разработка современных высокочувствительных, селективных стандартизованных методик определения химических соединений и элементов в атмосферном воздухе на уровне референтных концентраций;
- разработка методик и определение химических соединений и элементов в биологических средах человека в медико-биологических исследованиях по формированию доказательной базы негативного воздействия антропогенных факторов среды обитания на здоровье населения;
- идентификация химических соединений с расшифровкой и подтверждением спектров этих соединений для оценки реальной химической нагрузки на население;
- определение наночастиц и мелкодисперсных фракций PM_{2,5} и PM₁₀ пылевых частиц в атмосферном воздухе и воздухе рабочей зоны.

Масс – спектрометрия с индуктивно – связанной плазмой (ICP – MS)

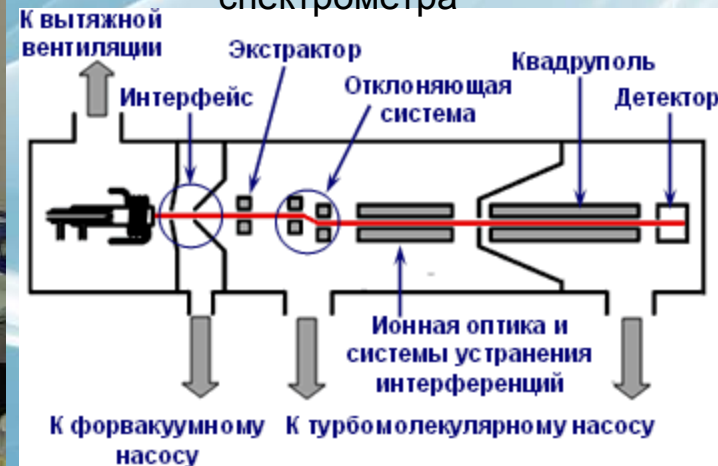
- Широкий линейный динамический диапазон измеряемых концентраций
- Многоэлементность
- Селективность
- Низкие пределы обнаружения
- Высокая производительность анализа
- Небольшое количество анализируемого раствора



Agilent 7500cx (USA)



Общая схема квадрупольного масс - спектрометра



Измерение массовых концентраций химических элементов в атмосферном воздухе методом масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой

Методические указания

МУК 4.1.3481 -17

Определяемые элементы, диапазоны измерений в атмосферном воздухе, гигиенические нормативы и референтные концентрации

Измерения массовых концентраций *алюминия, ванадия, вольфрама, железа, кадмия, кобальта, лития, магния, марганца, меди, мышьяка, никеля, свинца, селена, стронция, таллия, титана, хрома, цинка*

Наименование определяемого элемента	Диапазон измерений в воздухе, мг/м ³	Показатель точности методики измерений (границы относительной погрешности при P=0,95), ± δл, %	ПДКм.р., мг/м ³	ПДКс.с., мг/м ³	RfCхр, мг/м ³
Алюминий	0,0001 - 0,1	14	отсутствует	0,01	0,005
		...			
Магний	0,000035 - 4,0	19	0,4	0,05	0,05
		...			
Селен	0,000002 - 0,001	21	0,0001	0,00005	0,00008
		...			

Методические особенности: использование внутреннего стандарта (ВС) (из комплексного стандартного раствора ²⁰⁹Bi, ⁷³Ge, ¹¹⁵In, ⁶Li, ⁴⁵Sc, ¹⁵⁹Tb, ⁸⁹Y с концентрацией 10 мг/л в 5% водном растворе HNO₃ (Internal Standard Mix, USA)).

В качестве ВС для определения свинца, вольфрама и таллия использовали ¹⁵⁹Tb, для определения кадмия ¹¹⁵In, а для всех остальных элементов – ⁷³Ge.

УТВЕРЖДАЮ

Руководитель Федеральной службы
по надзору в сфере защиты прав
потребителей и благополучия человека,
Главный государственный санитарный
врач Российской Федерации

А. Ю. Попова

19 декабря 2014 г.

4.1. МЕТОДЫ КОНТРОЛЯ. ХИМИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ

**Измерение массовых концентраций химических
элементов в биосредах (кровь, моча) методом
масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой**

**Методические указания
МУК 4.1.3230—14**

Свидетельство о метрологической аттестации № 88-16374-102-
01.00076-2013 от 9.12.2013.

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 элементов в крови (ванадия, хрома, марганца, никеля, меди, цинка, селена, стронция, таллия) и моче (ванадия, хрома, марганца, никеля, меди, цинка, селена, стронция, таллия, свинца, кадмия, мышьяка).

- Определение *ванадия, хрома, марганца, никеля, меди, цинка, селена, стронция, таллия* в крови
- Определение *ванадия, хрома, марганца, никеля, меди, цинка, селена, стронция, таллия, свинца, кадмия, мышьяка* в моче

Наименование определяемого элемента	Диапазон измерений в крови, мкг/дм ³	Показатель точности (границы относительной погрешности при P=0,95), $\pm \delta_{л}$, % в крови	Диапазон измерений в моче, мкг/дм ³	Показатель точности (границы относительной погрешности при P=0,95), $\pm \delta_{л}$, % в моче
		...		
Никель	1 - 25	27	0,1 - 20	20
	> 25 - 100	14	>20 - 100	13
		...		
Цинк	1000 - 15 000	10	50 - 1000	12
		...		

МУК 4.1.3161—14

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/дм³ соответственно.

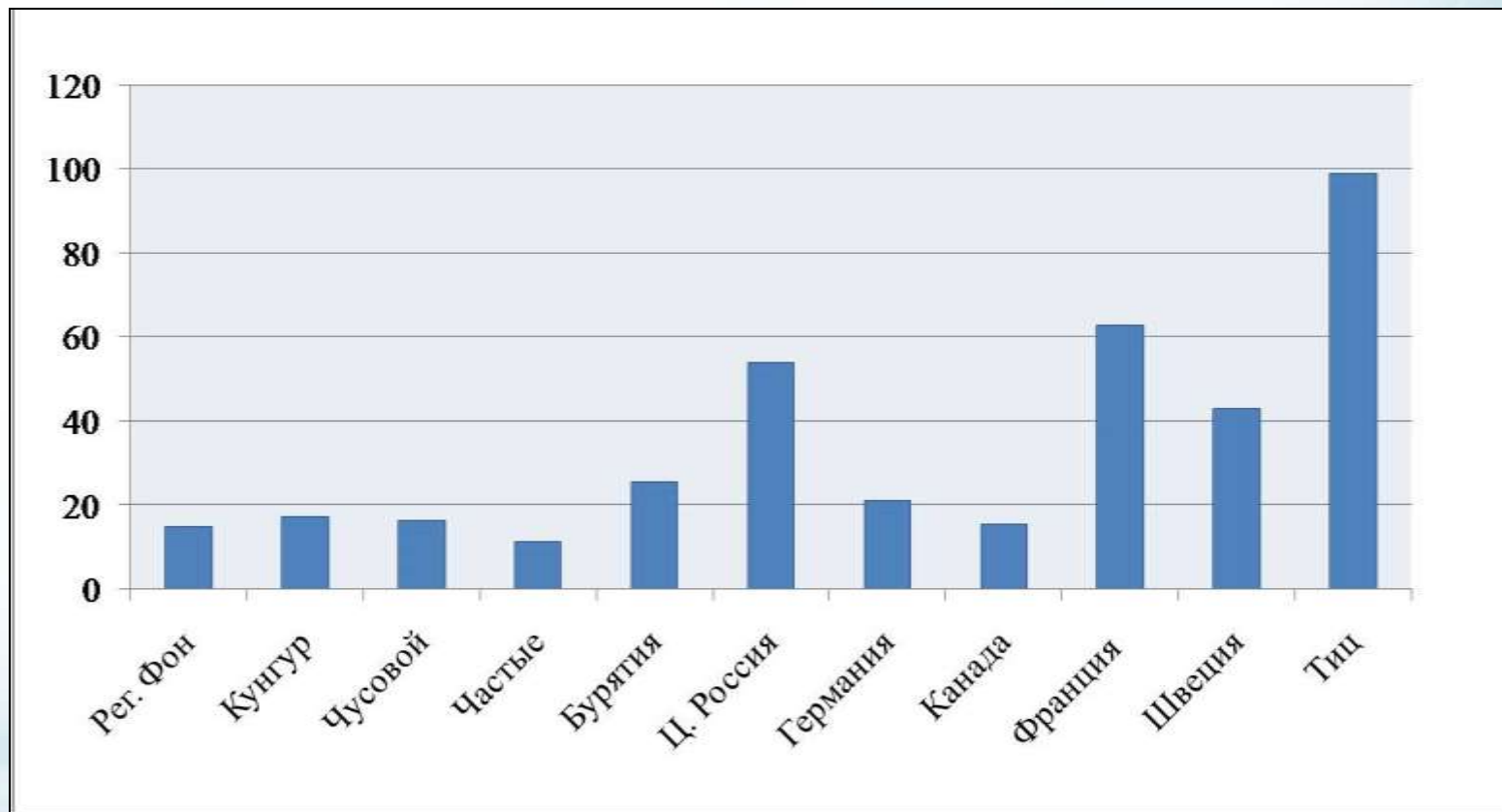
1.2. Методические указания по измерению массовых концентраций свинца, кадмия, мышьяка в крови методом масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой предназначены для использования в санитарно-гигиенических, экологических, лечебных и научных организациях, осуществляющих деятельность в области профпатологии и экологии человека.

Наименование определяемого элемента	Диапазон измерений массовой концентрации элементов, мкг/дм ³	Показатель точности (границы относительной погрешности), ± δ, % P=0,95
<i>Свинец</i>	от 0,1 до 1	36
	св. 1 до 100	24
	св. 100 до 1500	12
<i>Кадмий</i>	от 0,05 до 1	36
	св. 1 до 100	20
	св. 100 до 1000	10
<i>Мышьяк</i>	от 0,1 до 1	38
	св. 1 до 100	34
	св. 100 до 500	22

Методические особенности:

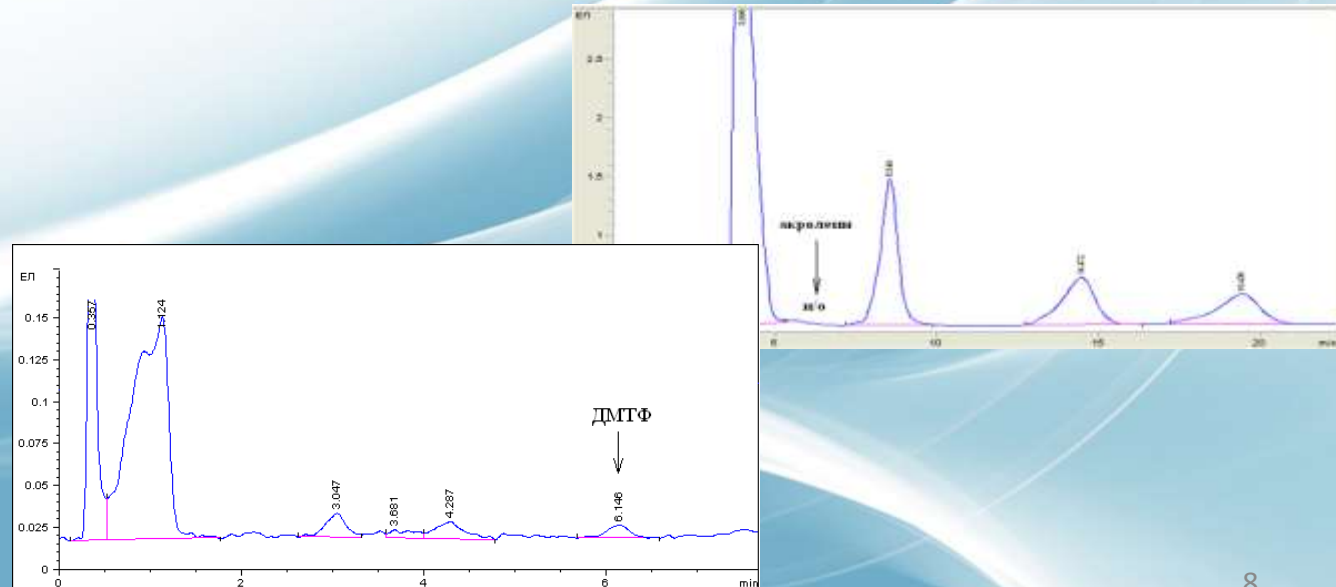
- использование реакционно/столкновительной ячейки с гелием;
- минимизирование объема проб крови, необходимого для анализа;
- экспрессный способ подготовки проб крови и мочи;
- оптимальные элементы внутреннего сравнения для каждого определяемого элемента.

Уровни содержания свинца (мкг/л) в крови неэкспонированных жителей Пермского края, различных регионов РФ, Канады, Германии в сравнении с данными Н. Тица



Высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ)

- возможность анализа соединений с большим диапазоном молекулярных масс;
- анализ биологически активных веществ и биополимеров;
- использование высокоселективных детекторов;
- возможность определения микроколичества вещества.



Определение фталатов в соковой продукции

Измерение массовых концентраций фталатов в соковой продукции основано на извлечении аналитов из матрицы твердофазной экстракцией на картриджах **Oasis HLB 6CC** и анализе методом высокоэффективной жидкостной хроматографии/масс-спектрометрии.

Нижний предел измерения в анализируемом объеме пробы: 5 пг.

Средняя полнота извлечения фталатов из соковой продукции: 83 %.

Показатель точности (границы относительной погрешности при вероятности P=0,95): ±25%

Диапазон определяемых концентраций фталатов: 0,006 – 30 мг/дм³.



Жидкостный хроматограф Agilent 1200 с
масс-спектрометрическим детектором

Определение фталатов в соковой продукции

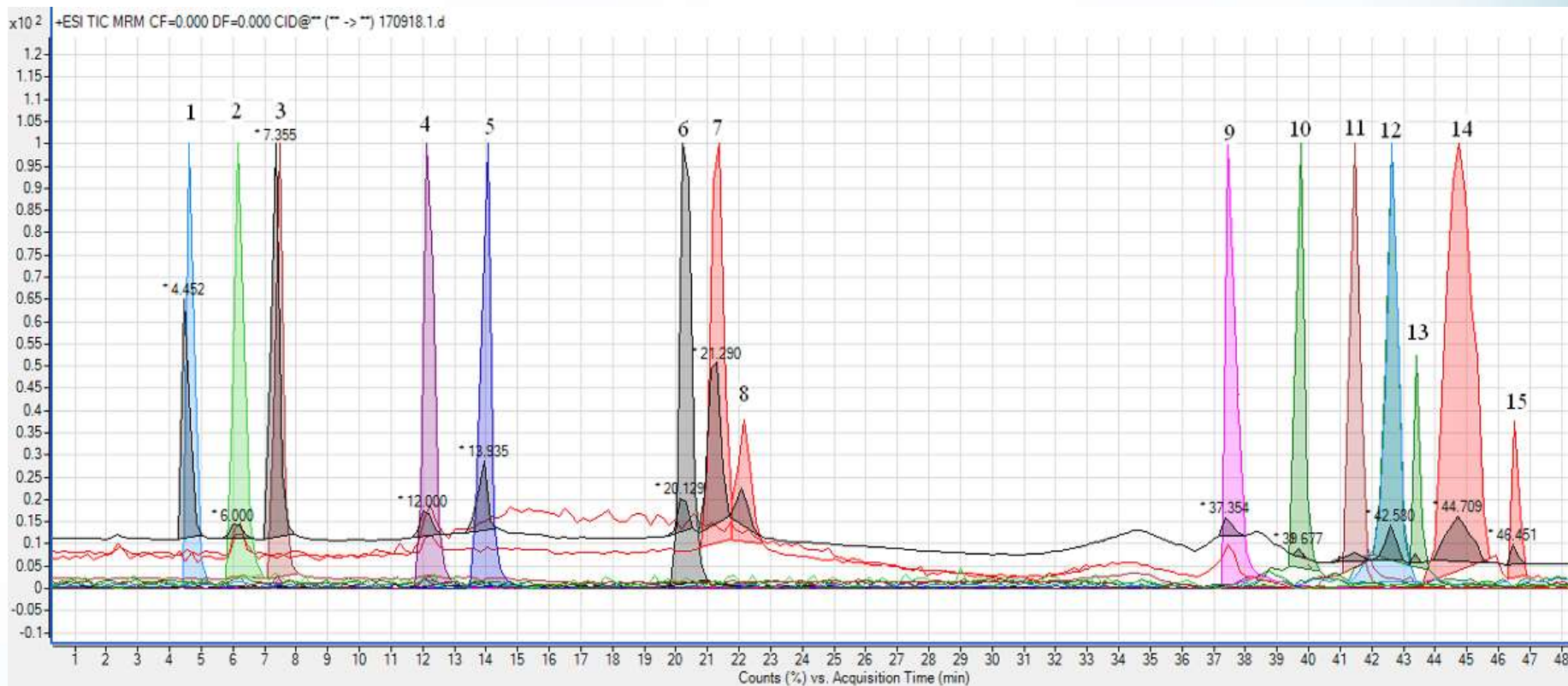


Рисунок - Хроматограмма разделения смеси 15 фталатов ацетонитриле на колонке Poroshell 120 EC C₁₈ в режиме градиентного элюирования: 1 - диметилфталат, 2 - диметилтерефталат, 3 - диэтилфталат, 4 - диэтилтерефталат, 5 - дипропилфталат, 6 - бензил-бутилфталат, 7 - ди-изо-бутилфталат, 8 - ди-н-бутилфталат, 9 – дипентилфталат, 10 - дигексилфталат, 11 - дигептилфталат, 12 - ди-(2-этилгексил)фталат, 13 - ди-н-октилфталат, 14 - ди-н-нонилфталат, 15 - ди-изо-нонилфталат (жидкостной хроматограф Agilent 1200)

Результаты анализа фталатов в образцах соковой продукции

№ п/п	Соединение	ДКМ*, мг/дм ³	Диапазон обнаруженных концентраций, мг/дм ³	Среднее значение, мг/дм ³ (n=10)	Частота обнаружения, %
1	Ди-н-октилфталат	2,0	0,22-15,2	5,87	100
2	Динонилфталат	-	0,05-1,11	0,43	80
3	Ди(2-этилгексил)фталат	-	0,14-5,84	1,95	70
4	Диизононилфталат	-	0,20-5,40	1,82	60
5	Диэтилфталат	-	0,02-1,14	0,47	60
6	Дибutilфталат	Не допускается	0,01-0,13	0,08	60
7	Дигептилфталат	-	0,01-0,04	0,02	60
8	Диизобутилфталат	-	0,24-31,5	9,24	50
9	Бензилбутилфталат	-	0,02-0,72	0,21	50
10	Дипентилфталат	-	0,04-0,32	0,09	40
11	Дигексилфталат	-	0,216	0,04	1
12	Диметилфталат	-	0	0	0
13	Диметилтерефталат	-	0	0	0
14	Диэтилтерефталат	-	0	0	0
15	Дипропилфталат	-	0	0	0

Примечание: ДКМ* - допустимое количество миграции в модельные среды (ТР ТС 005/2011 «О безопасности упаковки»)



Измерение массовых концентраций монофталатов (мометилфталата, моноэтилфталата, монобутилфталата, монобензилфталата, моноэтилгексилфталата) в моче методом хромато-масс-спектрометрии (СТО М 23-2016)



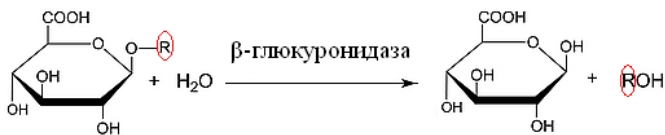
Достоверность построения градуировочных кривых (R^2), предел обнаружения и погрешность определения монофталатов в моче методом высокоэффективной жидкостной хроматографии в сочетании с масс-спектрометрией

Наименование Соединения	Достоверность аппроксимации, R^2	Предел обнаружения, мг/дм ³	Погрешность определения, %
Мометилфталат	0,9808	0,00022	18
Моноэтилфталат	0,8960	0,00020	25
Монобутилфталат	0,9191	0,00028	19
Монобензилфталат	0,8398	0,00024	23
Моноэтилгексилфталат	0,9427	0,00032	13

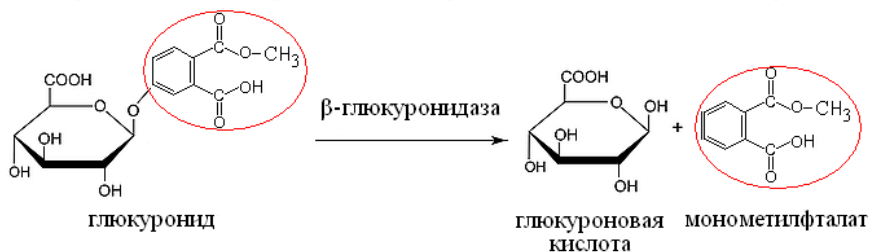
Измерение массовых концентраций монофталатов (мометилфталата, моноэтилфталата, монобутилфталата, монобензилфталата, моноэтилгексилфталата) в моче методом хромато-масс-спектрометрии

Этап деконъюгации

Общая реакция гидролиза конъюгатов в присутствии β -глюкуронидазы



Реакция гидролиза мометилфталат-3- β -глюкуронида под действием β -глюкуронидазы



Степень экстракции монофталатов: 82 – 100%.

Диапазон измеряемых концентраций:
 $0,0002 - 2,0 \text{ мкг/дм}^3$.

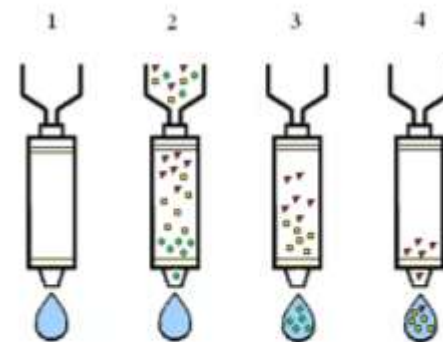
Точность измерения концентраций
монофталатов в моче: 25 %.

Включает двухступенчатую экстракцию монофталатов на сорбенте **Oasis HLB** в условиях нейтральной (pH 7), а затем щелочной (pH 8) среды

Этап твердофазной экстракции



Штатив для пробирок и камера с вакуумным насосом для проведения твердофазной экстракции



1. Промывка сорбента ацетонитрилом
2. Нанесение пробы на сорбент
3. Удаление слабоудерживаемых компонентов
4. Извлечение монофталатов с сорбента

Особенности выполнения исследований методом газовой хроматографии

- использование капиллярных колонок в сочетании с высокочувствительным детектированием (50 типов детекторов) и отработкой оптимальных способов пробоподготовки;
- использование специальных детекторов для определенных классов соединений – *электронно-захватного детектора* для определения галогенорганических соединений, *термоионного* для определения азотсодержащих соединений, *масс-спектрометрического* для высокочувствительного определения более широкого спектра органических соединений.



Газовый хроматограф Agilent 7890А
с масс-селективным детектором

МУК 4.1. 3478 – 17

Измерение содержания летучих N-нитрозоаминов (N-нитрозодиметиламин, N-нитрозодиэтиламин) в молочной продукции (детские каши) хромато-масс-спектрометрическим методом.

- Использование на этапе пробоподготовки 2-х этапов извлечения и концентрирования аналитов - метода дистилляции с водяным паром в кислой среде с высаливающими реагентами и концентрированием N-нитрозоаминов на картриджах с помощью автоматической системы твердофазной экстракции (ТФЭ) («Separths», Италия)
- Дальнейшее газохроматографическое определение с использованием капиллярной колонки и селективного масс-спектрометрического детектора (ГХ/МС)

Определение N-нитрозоамины на уровне *от 0,0004 мг/кг* с погрешность не превышающей *10%*.

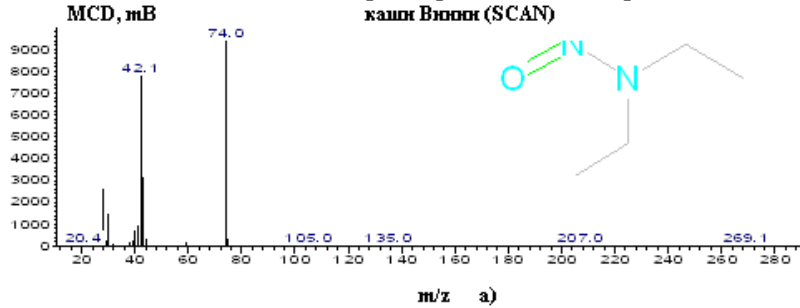


Автоматическая система твердофазной экстракции (ТФЭ) «Separths» (Италия)

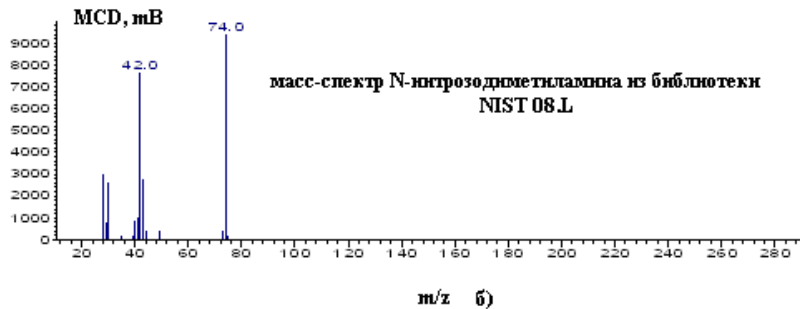
КОНТРОЛЬ СОДЕРЖАНИЯ ВЫСОКОТОКСИЧНЫХ N-НИТРОЗАМИНОВ (N-НИТРОЗОДИМЕТИЛАМИН И N-НИТРОЗОДИЭТИЛАМИН) В ДЕТСКИХ КАШАХ

Для подтверждения присутствия N-нитрозодиметиламина и N-нитрозодиэтиламина в образце овсяной молочной каши была выполнена идентификация в режиме SCAN – масс-спектры N-нитрозодиметиламина и N-нитрозодиэтиламина, содержащиеся в образцах каши сравнивали с масс-спектрами, заложенными в банк библиотеки масс-спектральных данных NIST 08.L (400 000)

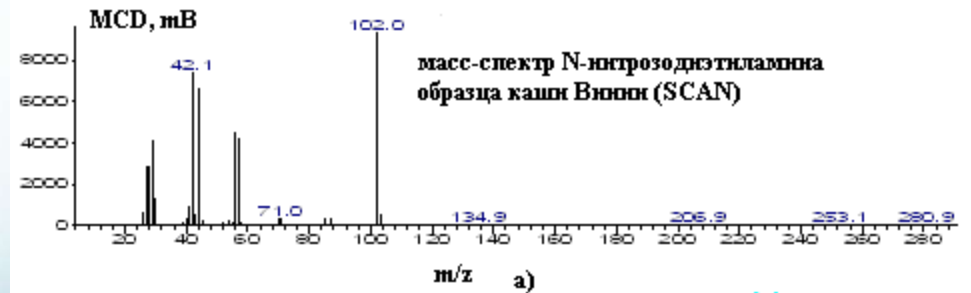
масс-спектр N-нитрозодиметиламина образца каши Вьюни (SCAN)



масс-спектр N-нитрозодиметиламина из библиотеки NIST 08.L



масс-спектр N-нитрозодиэтиламина образца каши Вьюни (SCAN)



масс-спектр N-нитрозодиэтиламина из библиотеки NIST 08.L

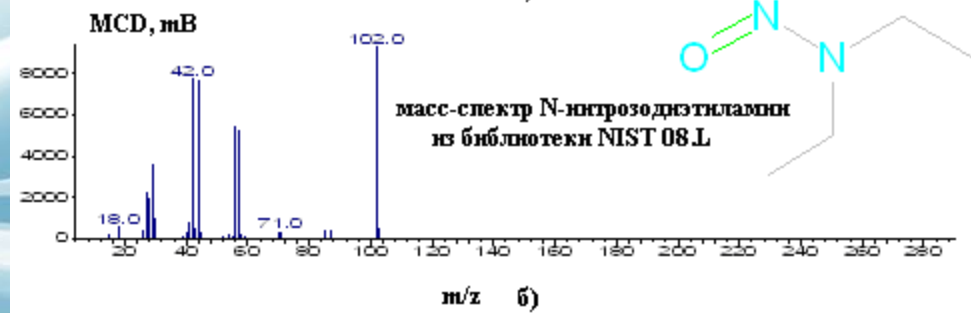


Рисунок - Масс-спектрограммы сравнения масс-спектра N-нитрозодиметиламина, содержащегося в образце каши (а), с библиотечным спектром по характеристическим ионам (m/z 74, 42) (б)

Рисунок - Масс-спектрограммы сравнения масс-спектра N-нитрозодиэтиламина, содержащегося в стандартном образце (а), с библиотечным спектром по характеристическим ионам (m/z 102, 42) (б)

СТО М 24-2016

Измерение содержания 6 N-нитрозоаминов в пищевой продукции (консервы из мяса, мясорастительные) (получено свидетельство о метрологической аттестации методики измерения «88-16207-083-RA.RU.310657-2016»).

Методические особенности:

комплексное использование дистилляции N-нитрозоаминов с добавлением калия гидроксида массой 1,5 г в сочетании с оптимальной схемой элюирования твердофазной экстракции и концентрированием дистиллята на угольный картридж Coconut 6 мл с использованием автоматической системы твердофазной экстракции (ТФЭ) («Separths», Италия)

Извлечение N-нитрозоаминов из образцов пищевой продукции (колбасные изделия) на 93,2-100% с нижним пределом определения 0,0002 мг/кг.

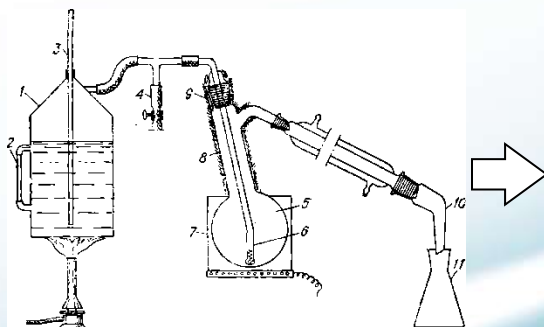
МУК 4.1. 3479 – 17

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

Измерения массовых концентраций N-нитрозоаминов (N-нитрозодиметиламин, N-нитрозодиэтиламин) в пробах крови в диапазоне концентраций *от 0,002 до 0,1 мг/дм³*.

Точность измерения концентраций: N-нитрозодиметиламин - 21%.

N-нитрозодиэтиламин - 27%



Дистилляция N-нитрозоаминов из образца крови перегретым водяным паром



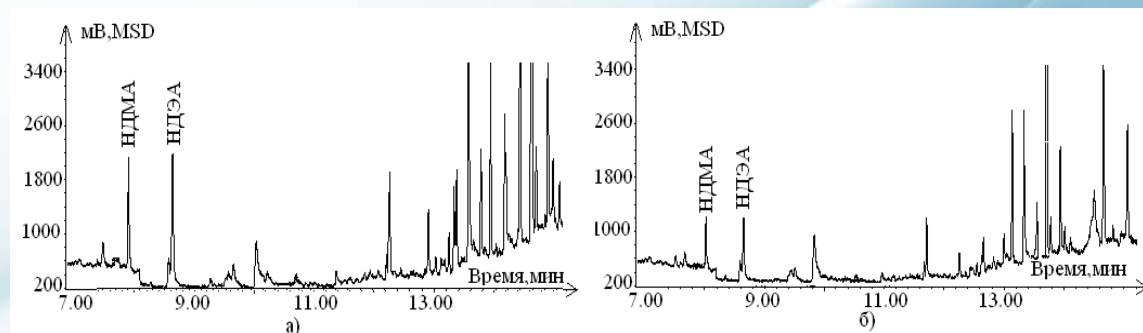
Пропускание дистиллята через картридж **Coconut 6** с использованием системы ТФЭ



Хромато-масс-спектрометрический анализ элюата

Результаты хромато-масс-спектрометрического анализа проб крови детей группы наблюдения и сравнения (среднегрупповая концентрация, мг/дм³)

Показатель	Группа наблюдения (n=67)	Группа сравнения (n=64)
Н-нитрозодиметиламин	0,00029±0,00009	0,00011 ±0,00008
Н-нитрозодиэтиламин	0,00317 ±0,00227	0,00082±0,00053

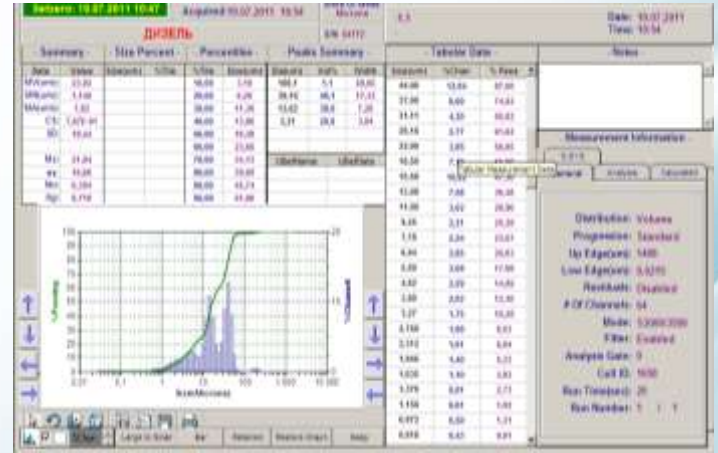


Хроматограммы N-нитрозаминов, обнаруженных в пробах крови детей:
территории наблюдения (а): Сндма=0,001 мг/дм³, Сндэа=0,0164 мг/дм³;
территории сравнения (б): Сндма=0,0005 мг/дм³, Сндэа=0,0072 мг/дм³.

Исследование частиц микродиапазона

Анализатор размера и формы частиц Microtrac S3500

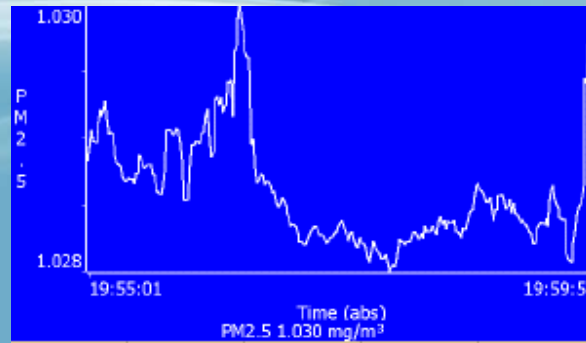
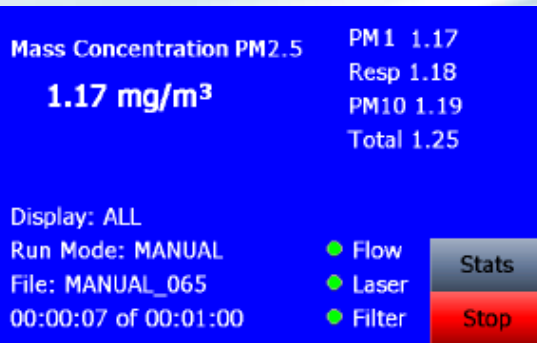
- Принцип действия: оптический, лазерная дифракция
- Диапазон измеряемых размеров частиц: 0,1 – 2800 мкм



МУК 4.1.3242 –14 «Измерение массовой концентрации мелкодисперсных частиц PM_{2,5} и PM₁₀ в атмосферном воздухе с использованием метода лазерной дифракции»

Лазерный анализатор аэрозоля DustTrak 8533

- Принцип действия: оптический, лазерная нефелометрия
- Диапазон размеров регистрируемых частиц: 0,1 – 15 мкм
- Диапазон измерения массовой концентрации аэрозоля: 0,01 – 150 мг/м³



Практические исследования содержания мелкодисперсных частиц в атмосферном воздухе крупного промышленного центра относительно сельской местности

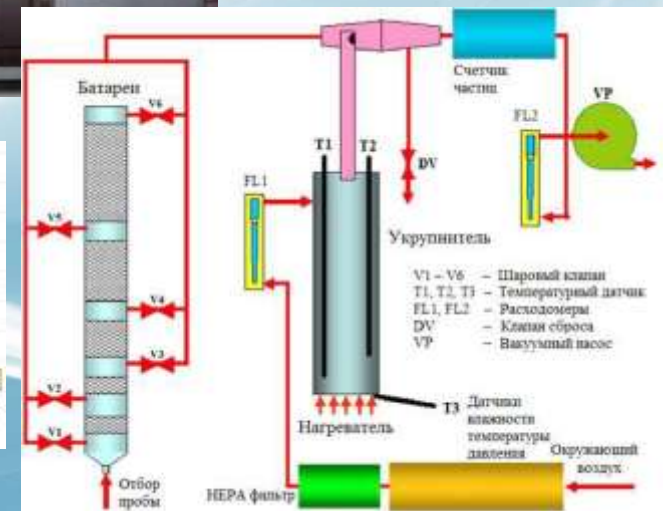
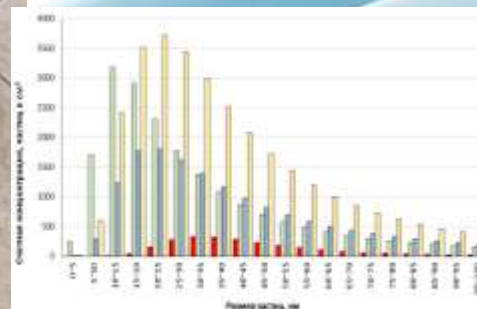
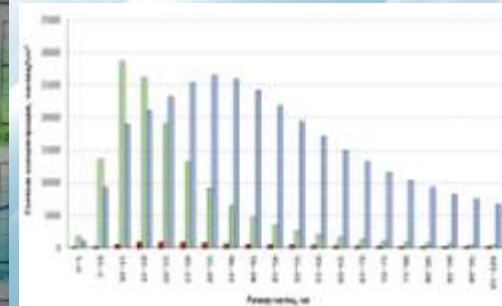
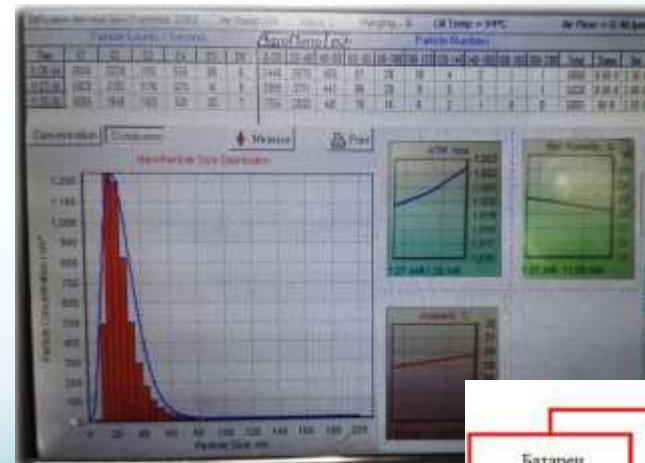
	Концентрация $PM_{2,5}$, мг/м ³	Концентрация PM_{10} , мг/м ³
ПДК максимально разовая	0,160	0,300
т. 1 (сельская местность, дорога без покрытия)	0,118±0,024	0,243±0,048
т. 2 (город, граница СЗЗ предприятия)	0,016±0,003	0,018±0,004
т. 3 (город, относительно чистая территория)	0,007±0,001	0,017±0,003
т. 4 (город, относительно чистая территория, период лесных пожаров на соседней территории)	0,116±0,023	0,129±0,026
т. 5 (город, остановка общественного транспорта)	0,031±0,006	0,058±0,012
т. 6 (город, остановка общественного транспорта, час пик)	0,135±0,027	0,169±0,034

Определение счетной концентрации частиц в нанодиапазоне

Диффузионный аэрозольный спектрометр ДАС 2702 (Россия)

Предназначен для измерений размеров аэрозольных частиц и их счетной концентрации в газовых средах

Диапазон распределения частиц по размерам: 5 – 200 нм



Результаты практических исследований воздуха рабочей зоны в нанодиапазоне предприятий металлургической, горнодобывающей, резинотехнической и химической промышленности

Профессия, рабочее место	Максимальная счетная концентрация частиц, частиц в см ³	Диапазон размеров частиц, на который приходится максимум концентрации, нм
Металлургическая промышленность		
Администрация	861 ± 200	20 - 25
Плавильщик титанового производства (доводка)	28 609 ± 5 722	10 - 15
Горнодобывающая промышленность		
Администрация	1 012 ± 202	30-35
Аппаратчик дозирования 4-го разряда, баня для выпарки аминов из бочек	42 468 ± 8 494	15-20
Резинотехническая промышленность		
Администрация	331 ± 66	30-35
Подготовительный цех, вальцовщик резиновых смесей	3 723 ± 745	20-25
Химическая промышленность		
Администрация, работник ИТР	10 683 ± 2 137	5-10
Отделение кристаллизации, аппаратчик производства химических реактивов	53 832 ± 10 766	40-45

Результаты практических исследований воздуха рабочей зоны в нанодиапазоне, предприятие горнодобывающей промышленности

Рабочее место, профессия	Максимальная счетная концентрация частиц, частиц в см ³	Диапазон размеров частиц, на который приходится максимум концентрации, нм
Администрация	1 012 ± 202	30-35
Машинист горных выемочных машин, калийная шахта	1 019 ± 204	60-65
Машинист мельниц	13 805 ± 2 761	20-25
Фильтровальщик, ленточные конвейеры перегрузки готового продукта	6 075 ± 1 215	10-15
Центрифуговщик 3-го разряда, центрифуги	9 698 ± 1 940	10-15
Аппаратчик дозирования 4-го разряда, баня для выпарки аминов из бочек	42 468 ± 8 494	15-20
Аппаратчик гранулирования 4-го разряда, двухвалковая дробилка	19 440 ± 3 888	35-40
Аппаратчик гранулирования 3-го разряда, скребковые конвейеры	26 218 ± 5 243	25-30

Распределение частиц по размерам и счетной концентрации в воздухе рабочей зоны на предприятии горнодобывающей промышленности

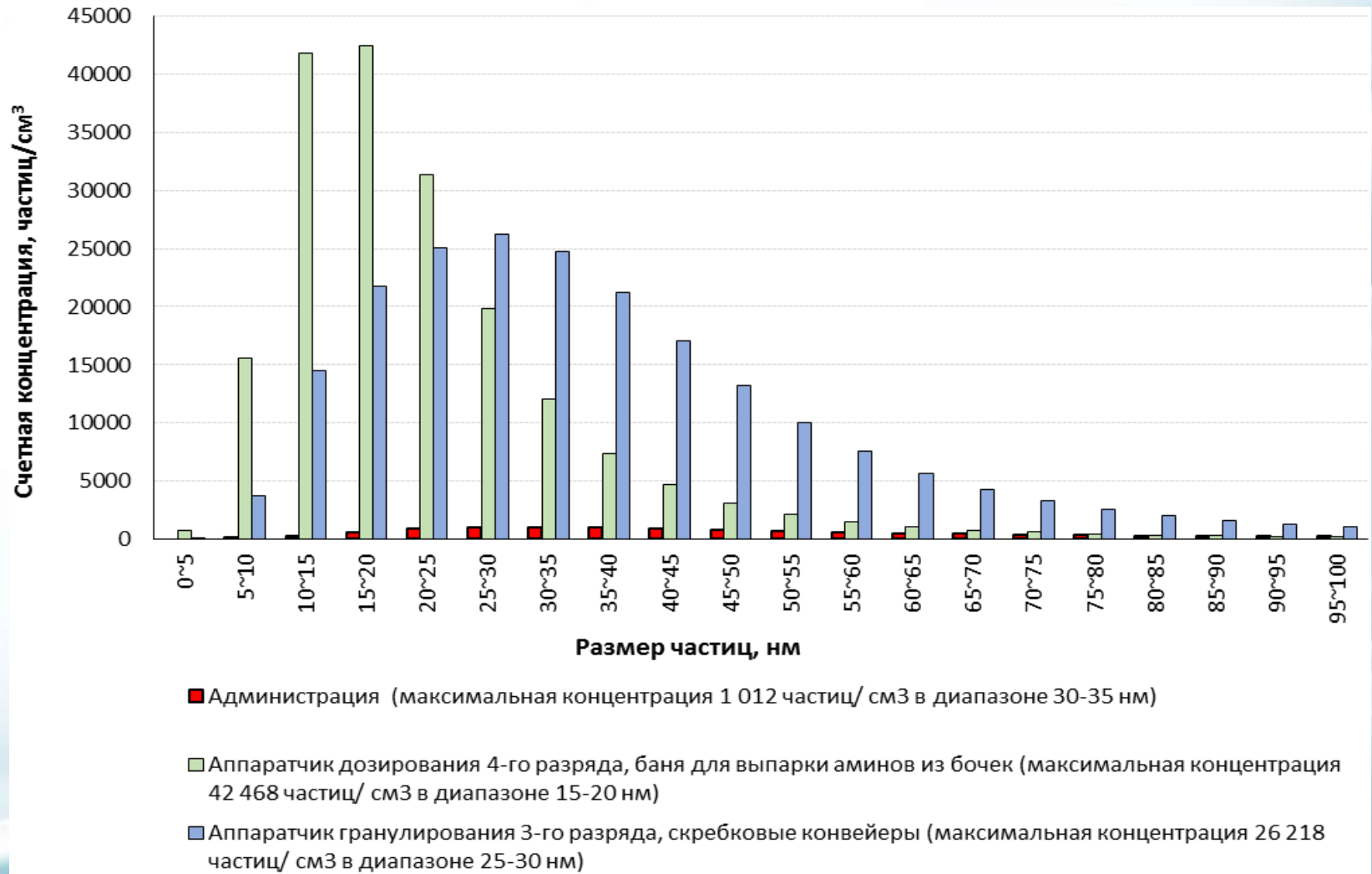


Рисунок – Спектры распределения частиц по размерам и концентрации в воздухе рабочей зоны на предприятии горнодобывающей промышленности в отношении с рабочим местом сравнения (администрация).

Рекомендации для органов Роспотребнадзора:

- разработка современных высокочувствительных, селективных стандартизованных методик определения химических соединений и элементов в продуктах питания для обеспечения безопасности пищевой продукции;
- разработка современных высокочувствительных, селективных стандартизованных методик определения химических соединений и элементов в атмосферном воздухе на уровне референтных концентраций;
- разработка методик и определение химических соединений и элементов в биологических средах человека в медико-биологических исследованиях по формированию доказательной базы негативного воздействия антропогенных факторов среды обитания на здоровье населения;
- идентификация химических соединений с расшифровкой и подтверждением спектров этих соединений для оценки реальной химической нагрузки на население;
- определение наночастиц и мелкодисперсных фракций PM_{2,5} и PM₁₀ пылевых частиц в атмосферном воздухе и воздухе рабочей зоны.

СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!