

# ОПРЕДЕЛЕНИЕ ТОКСИЧНЫХ И ЭССЕНЦИАЛЬНЫХ ЭЛЕМЕНТОВ В МОЧЕ МАСС-СПЕКТРОМЕТРИЧЕСКИМ МЕТОДОМ С ИНДУКТИВНО СВЯЗАННОЙ ПЛАЗМОЙ

DOI: 10.17691/stm2016.8.3.14

УДК 543.064:616-074

Поступила 10.06.2015 г.



**Г.А. Вейхман**, к.фарм.н., ведущий научный сотрудник лаборатории методов элементного анализа<sup>1</sup>; старший преподаватель кафедры общей и органической химии<sup>2</sup>;

**О.В. Гилева**, к.б.н., ведущий химик лаборатории методов элементного анализа<sup>1</sup>;

**Е.В. Стенно**, зав. лабораторией методов элементного анализа<sup>1</sup>;

**Т.С. Уланова**, д.б.н., зав. отделом химико-аналитических методов исследования<sup>1</sup>; профессор кафедры окружающей среды<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения, Пермь, 614045, ул. Монастырская, 82;

<sup>2</sup>Пермская государственная фармацевтическая академия, Пермь, 614000, ул. Полевая, 2;

<sup>3</sup>Пермский национальный исследовательский политехнический университет, Пермь, 614990, Комсомольский проспект, 29а

**Цель исследования** — оптимизация условий проведения рутинного анализа мочи при определении содержания эссенциальных и токсичных элементов с помощью масс-спектрометрического метода с индуктивно связанной плазмой (ИСП-МС) для диагностических исследований.

**Материалы и методы.** Определено содержание 12 элементов (V, Cr, Mn, Ni, Cu, Zn, As, Se, Sr, Cd, Tl, Pb) в моче детей промышленного региона России (n=57, средний возраст — менее 6 лет) методом ИСП-МС на квадрупольном масс-спектрометре Agilent 7500сх (Agilent Technologies, США) с октопольной реакционно-столкновительной ячейкой в соответствии с разработанной методикой МУК 4.1.3230-14.

**Результаты.** Среднее арифметическое содержание элементов в группе составило 0,72 мкг/л (V); 2,13 мкг/л (Cr); 1,11 мкг/л (Mn); 2,76 мкг/л (Ni); 26,67 мкг/л (Cu); 482,1 мкг/л (Zn); 10,09 мкг/л (As); 32,84 мкг/л (Se); 1275,35 мкг/л (Sr); 0,122 мкг/л (Cd); 1,16 мкг/л (Tl); 2,16 мкг/л (Pb). Образцы мочи напрямую проанализированы после разведения 1:10 1% раствором азотной кислоты. Правильность результатов подтверждена сравнением их со значениями стандартных образцов мочи SERONORM™ urine.

**Заключение.** Предлагаемый простой способ определения эссенциальных и токсичных элементов в моче с использованием масс-спектрометра Agilent 7500сх с октопольной реакционно-столкновительной ячейкой может быть рекомендован для диагностических и скрининговых исследований в условиях клиники.

**Ключевые слова:** масс-спектрометрия с индуктивно связанной плазмой; ИСП-МС; реакционно-столкновительная ячейка; эссенциальные и токсичные элементы; анализ мочи.

**Как цитировать:** Veikhman G.A., Gilyova O.V., Stenno E.V., Ulanova T.S. Determination of toxic and essential elements in urine by inductively coupled plasma mass spectrometry. *Sovremennye tehnologii v medicine* 2016; 8(3): 120–125, <http://dx.doi.org/10.17691/stm2016.8.3.14>

## English

## Determination of Toxic and Essential Elements in Urine by Inductively Coupled Plasma Mass Spectrometry

**G.A. Veikhman**, PhD, Leading Researcher, Laboratory of Elemental Analysis Methods<sup>1</sup>; Senior Lecturer, Department of General and Organic Chemistry<sup>2</sup>;

**O.V. Gilyova**, PhD, Leading Chemist, Laboratory of Elemental Analysis Methods<sup>1</sup>;

**E.V. Stenno**, Head of the Laboratory of Elemental Analysis Methods<sup>1</sup>;

Для контактов: Вейхман Галина Ахметовна, e-mail: [veikhman\\_ga@mail.ru](mailto:veikhman_ga@mail.ru)

**T.S. Ulanova**, DSc, Head of the Department of Chemical and Analytical Research Methods<sup>1</sup>;  
Professor, Department of Environmental Protection<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies,  
82 Monastyrskaya St., Perm, 614045, Russian Federation;

<sup>2</sup>Perm State Pharmaceutical Academy, 2 Poleyaya St., Perm, 614000, Russian Federation;

<sup>3</sup>Perm National Research Polytechnic University, 29a Komsomol'skiy prospekt,  
Perm, 614990, Russian Federation

**The aim of the investigation** was to optimize the conditions of a routine urinalysis by inductively coupled plasma mass spectrometry (ICP-MS) for diagnostic studies.

**Materials and Methods.** We determined the content of 12 elements (V, Cr, Mn, Ni, Cu, Zn, As, Se, Sr, Cd, Tl, Pb) in the urine of children in Russian industrial region (n=57, mean age being under 6 years) by ICP-MS on a quadrupole mass spectrometer Agilent 7500cx (Agilent Technologies, USA) with octopole collision/reaction cell according to the methodology developed by МУК 4.1.3230-14.

**Results.** The arithmetic mean of the elements in the group was 0.72 µg/L (V); 2.13 µg/L (Cr); 1.11 µg/L (Mn); 2.76 µg/L (Ni); 26.67 µg/L (Cu); 482.1 µg/L (Zn); 10.09 µg/L (As); 32.84 µg/L (Se); 1,275.35 µg/L (Sr); 0.122 µg/L (Cd); 1.16 µg/L (Tl); 2.16 µg/L (Pb). The urine samples were directly analyzed after diluting 1:10 by 1% nitric acid solution. The findings accuracy was confirmed by comparing with the values of standard urine samples performed by SERONORM™ urine.

**Conclusion.** The proposed easy method to determine the essential and toxic elements in urine using a mass spectrometer Agilent 7500cx with octopole collision/reaction cell can be recommended for diagnostic and screening tests in clinical settings.

**Key words:** mass spectrometry with octopole collision/reaction cell; ICP-MS; collision/reaction cell; essential and toxic elements; urinalysis.

Проблема установления связи между воздействием факторов окружающей среды и состоянием здоровья населения является одной из наиболее актуальных и сложных в современной профилактической медицине. Использование новых медицинских технологий реабилитации и лечения населения, проживающего в условиях антропогенной нагрузки, требует новых экспрессных методик определения содержания химических соединений и элементов в биологических средах. По мнению аналитиков [1], наиболее перспективными методами, используемыми для анализа биологических жидкостей без предварительного разложения пробы, являются атомно-абсорбционный с электротермической атомизацией (ААС-ЭТА) с Зеemanовской коррекцией фона и масс-спектрометрический с индуктивно связанной плазмой (ИСП-МС). Однако возможность определения большого количества элементов из одной пробы, низкие пределы обнаружения, хорошая воспроизводимость, широкий диапазон определяемых концентраций, низкий расход анализируемых веществ, высокая производительность обеспечивают большие перспективы при анализе биосред методу ИСП-МС.

В нормативно-методической базе России представлены методические указания по определению химических элементов в биологических средах — МУК 4.1.1483-03 [2], которые носят рекомендательный характер. Они разработаны на основе метода ИСП-МС, однако не соответствуют современным требованиям стандартизации и метрологической аттестации, не учитывают конкретных условий подготовки проб, параметров настройки прибора, что вызывает трудности при использовании их в лабораторной практике.

В лаборатории методов элементного анализа Федерального научного центра медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения (Пермь) разработаны и внедрены методики одновременного определения 12 химических элементов (ванадий, хром, марганец, никель, медь, цинк, селен, стронций, таллий, свинец, кадмий, мышьяк) в биосредах [3–6]. Методики (МУК 4.1.3161-14, МУК 4.1.3230-14) зарегистрированы в Федеральном информационном фонде по обеспечению единства измерений (ФР.1.31.2014.17064) [7] и применяются в рутинной клинической диагностике нарушений здоровья населения, проживающего на территориях с негативным воздействием факторов среды обитания, а также для контроля после реабилитационного лечения в условиях стационара.

Наш выбор элементов для определения в биосредах не случаен. Рекомендованными диагностическими элементами в моче являются Cu, Zn, Mn, Ni, Pb, Cr, As, Cd, Tl и V [1, 8]. Мы сочли также необходимым контролировать содержание Sr в биосредах, так как в Пермском крае выявлены территории с повышенным содержанием стронция в питьевой воде. Следует отметить, что данные о концентрациях некоторых из перечисленных элементов в моче, приводимые разными аналитиками, довольно противоречивы. В таблице приводятся референтные значения элементов в моче, рассчитанные в диагностических лабораториях ALS Scandinavia [9], ARUP USA [10] и приведенные в известном руководстве Н.У. Тица [11]. Первые используют данные I. Rodushkin с соавт., полученные методом ИСП-МС [12], вторые ссылаются на G. Komaromy-Hiller с соавт. [13]. Различия в допустимых уровнях наблюдаются для Cr, Mn, Cu, Cd, Pb.

Содержание токсичных и эссенциальных элементов в моче детей промышленного региона России (в сравнении с данными зарубежных исследований), мкг/л

Изотоп	Предел обнаружения (LOD) в неразбавленной моче, мкг/л	Территория наблюдения				Референтные уровни				
		Россия		Канада, 2007–2009 [14] (Ме/диапазон)	Южная Мексика, 2010 [15] (Ме/диапазон)	Германия, 2005 [16] (АМ/диапазон)	N. Tietz [11] (диапазон)	ARUP USA [10] (диапазон)	ALS Scandinavia [9] (Ме/диапазон)	
		Среднее арифметическое (АМ)	Диапазон значений	Ме	Нд	Нд	Нд	Нд	Нд	
<sup>51</sup> V	0,03	0,72	0,15–2,30	0,52	<0,1/0,1–0,17	Нд	<0,056/0,056–0,16	0,08–0,24	Нд	0,048/0,008–0,12
<sup>53</sup> Cr	0,03	2,13	0,28–6,30	1,4	Нд	15/10–29	0,28/0,055–0,78	0,1–2	0–5	0,18/0,04–0,3
<sup>55</sup> Mn	0,03	1,11	0,20–5,55	0,84	0,08/0,05–0,54	5,2/4–7	0,1/0,073–1,5	0,5–10	0–7,9	0,53/0,27–2,5
<sup>60</sup> Ni	0,03	2,76	0,30–7,00	2,29	1,43/0,24–5,81	75,4/25–120	2,7/0,13–20	0,1–10	0–5,2	1,7/0,27–3,7
<sup>63</sup> Cu	0,3	26,67	13,37–47,51	26,1	11,92/2,93–29,57	29,6/16–43	14/4–53	2–80	0–80	8,3/1,9–15,9
<sup>67</sup> Zn	0,7	482,10	143–1313	411,4	326,9/74,3–931,8	628/25–2605	482/60–1142	180–850	10–800	430/170–780
<sup>74</sup> As	0,3	10,09	1,98–68,14	7,2	9,63/1,83–74,81	16,5/7–33,1	25/1–260	5–50	0–53	5,3–11,7
<sup>82</sup> Se	0,4	32,84	2,59–70,68	30,65	53,68/18,8–163,3	Нд	17/4–39	7–160	0–200	Нд
<sup>86</sup> Sr	0,5	1275,35	92,23–2767	1332	Нд	46/25–162	154/9–560	Нд	Нд	115/27–220
<sup>111</sup> Cd	0,03	0,12	0,01–0,29	0,11	0,25/0,09–0,85	4/100–14	0,16/0,03–0,48	0,5–4,7	0–2,6	0,15/0,04–0,36
<sup>205</sup> Tl	0,03	0,16	0,01–0,39	0,145	Нд	Нд	0,18/0,01–0,52	<2	0–1,4	0,16/0,03–0,62
<sup>208</sup> Pb	0,03	2,16	0,17–5,77	1,845	0,41/0,1–1,49	Нд	1,3/0,1–4,6	<80	0–23	1,1/0,12–2,9

Примечание. Нд — нет данных.

N. Tietz приводит референтные уровни, определенные методами атомной абсорбции с пламенной и электротермической атомизацией (ААС и ААС-ЭТА), которые близки к обсуждаемым только для Cu, Zn, As. Кроме того известно, что пределы детектирования (LOD) указанных методов могут отличаться на несколько порядков [1].

В связи с существующей проблемой мы поставили целью оценить правильность полученных результатов при одновременном определении ряда микроэлементов в образцах мочи с помощью ИСП-МС у детей, проживающих в промышленных регионах, используя разработанный метод.

**Цель исследования** — оптимизация условий проведения рутинного анализа мочи при определении содержания эссенциальных и токсичных элементов с помощью масс-спектрометрического метода с индуктивно связанной плазмой для диагностических исследований.

**Материалы и методы.** С аналитической точки зрения биологические жидкости сложны для анализа не только по причине очень малых содержаний большинства определяемых микроэлементов, но и вследствие их сложного матричного состава. Наиболее распространенным неинвазивным объектом исследования биосред является моча. Биологическая матрица мочи вследствие почечной фильтрации свободна от белков плазмы, липидов и других соединений с большой молекулярной массой, что упрощает процесс пробоподготовки. В то же время основной проблемой при определении элементов в моче является высокий солевой состав (хлориды, сульфаты и фосфаты), который приводит к существенному влиянию матричного эффекта и интерференционных помех. Использование октопольной реакционно-столкновительной ячейки позволяет минимизировать матричное влияние солевого состава мочи и определять такие сложные элементы, как Cr, As, Se и V.

Количественное определение V, Cr, Mn, Ni, Cu, Zn, As, Se, Sr, Cd, Tl, Pb в образцах мочи осуществляли на квадрупольном масс-спектрометре с индуктивно связанной плазмой Agilent 7500сх (Agilent Technologies, США) с октопольной реакционно-столкновительной ячейкой. Для определения всех элементов в качестве газа-реактанта использовали гелий. Экспериментально было установлено значение скорости потока гелия, равное 5,0 мл/мин, что позволяло значительно снизить полиатомные наложения при сохранении высокого уровня чувствительности. Мощность высокочастотного сигнала — 1550 Вт. Для введения проб использовали двухканальную распылительную камеру Скотта. Температура распылительной камеры — 2,0°C. Скорость подачи образца в распылительную камеру составляла 0,4 мл/мин. Расстояние от горелки до отбираю-

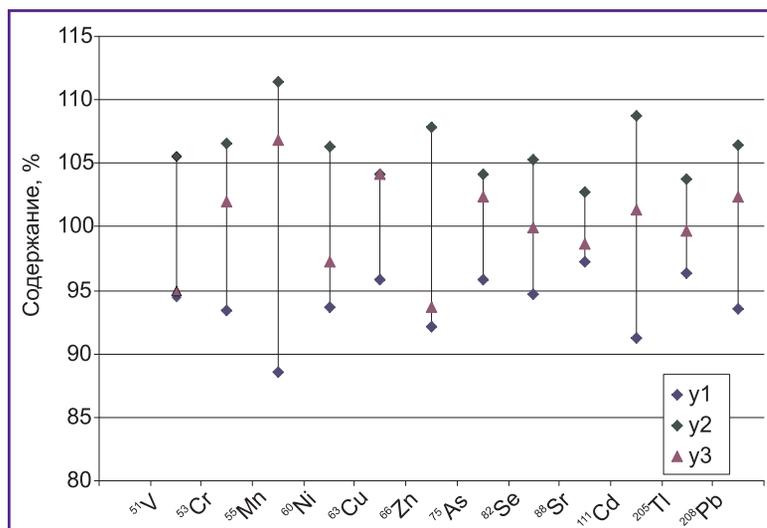
щего конуса — 9 мм. Скорость работы детектора равнялась  $\leq 100$  мкс на 1 ион. Для настройки использовали раствор  ${}^7\text{Li}$ ,  ${}^{59}\text{Co}$ ,  ${}^{89}\text{Y}$  и  ${}^{205}\text{Tl}$  в 2%  $\text{HNO}_3$  с концентрацией 1 мкг/л для каждого элемента (Tuning Solution; Aligent Technologies, США). Соотношение  ${}^{140}\text{Ce}^{16}\text{O}^+ / {}^{140}\text{Ce}^+$  составляло менее 1%, а  ${}^{140}\text{Ce}^{2+} / {}^{140}\text{Ce}^+$  — менее 3%. Использовали жидкий аргон высокой чистоты — 99,99% (ТУ-2114-005-00204760-99). Максимальная скорость потока аргона составляла 20 л/мин, давление в канале подводки газа —  $700 \pm 20$  кПа,  $T_{\text{плазмы}} = 8000\text{--}10\,000$  К. Автоматизация проведения анализа обеспечивалась автосэмплером марки G3160B (Германия). В качестве основного стандартного раствора использовали раствор, содержащий 27 элементов с концентрацией 10 мкг/л в 5% водном растворе  $\text{HNO}_3$  (Multi-Element Calibration Standard-2A; Aligent Technologies, США). Для приготовления градуировочных растворов и подготовки проб применяли особо чистую  $\text{HNO}_3$  (Sigma-Aldrich, США).

Концентрации градуировочных растворов для определения Cd и Tl составляли 0,0; 0,1; 0,5; 1,0 мкг/л; для Mn, Ni, Cr, V, Se, Cu — 0,0; 0,1; 0,5; 1,0; 5,0 мкг/л; для As, Sr, Zn — 0,0; 1,0; 5,0; 10,0; 50,0 мкг/л. Для приготовления растворов внутреннего стандарта (IS) использовали комплексный стандартный раствор  ${}^{209}\text{Bi}$ ,  ${}^{73}\text{Ge}$ ,  ${}^{115}\text{In}$ ,  ${}^6\text{Li}$ ,  ${}^{45}\text{Sc}$ ,  ${}^{159}\text{Tb}$ ,  ${}^{89}\text{Y}$  с концентрацией 10 мкг/л в 5% водном растворе  $\text{HNO}_3$  (Internal Standard Mix; Aligent Technologies, США). В качестве внутреннего стандарта для определения Pb и Tl использовали  ${}^{159}\text{Tb}$ , для определения Cd —  ${}^{115}\text{In}$ , а для остальных элементов —  ${}^{72}\text{Ge}$  вследствие близости их потенциалов ионизации и атомной массы. Все растворы разбавляли деионизированной водой с удельным сопротивлением 18,2 МОм·см, очищенной в системе Milli-Q Integral (Millipore SAS, Франция). Холостую пробу готовили аналогично рабочей.

Для подготовки к анализу лабораторной посуды из стекла, тефлона, полипропилена использовали ультразвуковую мойку Elmasonic S100H (Elma, Германия). Посуду выдерживали 20 мин в бидистиллированной воде при  $55^\circ\text{C}$ , затем 20 мин в водном растворе азотной кислоты (1:5) при  $55^\circ\text{C}$  и потом 20 мин в деионизированной воде при  $55^\circ\text{C}$ .

Для контроля правильности результатов анализа использовали стандартные образцы мочи Seronorm™ urine (LOT 0511545; Sero AS, Норвегия). Подготовку к анализу осуществляли аналогично реальным пробам. Контрольные образцы анализировали после каждой пятой реальной пробы.

Результаты определения микроэлементов в процентах относительно сертифицированных значений ( $n=12$ ) представлены на рисунке. Концентрации выше



Результаты определения микроэлементов в процентах относительно сертифицированных значений в образцах Seronorm™ urine ( $n=12$ ): y1 — минимальный сертифицированный уровень, %; y2 — максимальный сертифицированный уровень, %; y3 — найдено, %

100% показали Cr, Mn, Cu, As, Cd и Pb, погрешность определения составляет 1,5–7%. Концентрации ниже 100% показали V, Ni, Zn и Sr. Погрешность их определения находится в диапазоне от 2 до 7% и соответствует аттестованным значениям. На уровне 100% найдено содержание Se и Tl.

Результаты проведенных исследований позволили разработать методику одновременного определения 12 элементов в моче (МУК 4.1.3230-14) [7]. От действующих в настоящее время МУК 4.1.1483-03 [2] она отличается отработанной схемой пробоподготовки для минимизации матричных эффектов, выбором внутреннего стандарта для каждого определяемого элемента, использованием реакционно-столкновительной ячейки с гелием для коррекции полиатомных интерференций. Пределы обнаружения (LOD) в неразбавленной моче приведены в таблице.

Содержание V, Cr, Mn, Ni, Cu, Zn, As, Se, Sr, Cd, Tl, Pb с использованием разработанной методики определено в 57 образцах мочи детей промышленного региона России. Возраст обследованных детей составил 3–7 лет, из них 47% девочек и 53% мальчиков. В группы исследования включены дети, не имевшие в анамнезе врожденной патологии, органических и инфекционных заболеваний центральной нервной системы. Биомедицинские исследования выполняли в соответствии с обязательным соблюдением этических принципов, изложенных в Хельсинской декларации 1975 г. с дополнениями 1983 г. От каждого законного представителя ребенка, включенного в выборку, получено письменное информированное согласие на добровольное участие в исследовании.

Отбор проб утренней мочи производили в стерильные полипропиленовые контейнеры на 125 мл с винтовой крышкой (FL Medical S.r.l., Италия). Образцы мочи

напрямую анализировали после разведения 1:10 1% раствором азотной кислоты: к 0,5 мл мочи добавляли 4,45 мл 1% водного раствора  $\text{HNO}_3$  и 0,05 мл раствора внутреннего стандарта.

Результаты анализа мочи представлены в виде средней арифметической (AM), медианы (Me), а также диапазонов значений в группе. Медиана близка к средней арифметической только для меди и кадмия. Для сравнения в таблице приведены известные результаты анализов мочи детей Канады (возраст 6–11 лет) [14], Южной Мексики (возраст 6–11 лет) [15] и Германии (возраст 2–17 лет) [16].

**Результаты и обсуждение.** Содержание элементов в моче детей российской территории наблюдения не превышает принятые референтные уровни за исключением ванадия и стронция, которые превышены по медиане почти в 10 раз. Высокие концентрации стронция в моче связаны с близостью данной территории к месторождению целестиновых руд, содержащих до 20% сульфата стронция. Содержание ванадия по сравнению с его уровнем у детей Канады по медиане показало превышение в 5 раз, по марганцу — в 10 раз, по никелю и меди — в 2 раза, свинцу — в 3 раза. Содержание мышьяка и кадмия выше у детей Канады. Содержание ванадия, хрома, марганца, меди, стронция и свинца по средним арифметическим значениям превышено по сравнению с детьми Германии. Содержание хрома, марганца, никеля, цинка, мышьяка и кадмия в моче детей шахтерского района Южной Мексики (метод ИСП-АЭС — атомно-эмиссионной спектроскопии) превышает найденные нами уровни.

Комплексная оценка состояния здоровья группы наблюдения показала, что только 1,7% детей могли быть отнесены к практически здоровым. Треть дошкольников имели хроническую патологию в состоянии компенсации и субкомпенсации (31,1%). Каждый пятый ребенок группы наблюдения имел отклонения от средних ростовых показателей, дисгармоничное физическое развитие наблюдалось у 33,6% детей. В качестве основного диагноза приоритетными являются заболевания желудочно-кишечного тракта (у половины обследованных) и патология нервной системы (у каждого пятого ребенка). По результатам ультразвукового исследования печени, желчного пузыря и желчевыводящих путей детей обнаружены увеличение линейных размеров правой доли печени и реактивные изменения печеночной паренхимы у каждого восьмого ребенка. В структуре сопутствующей патологии преобладали болезни опорно-двигательного аппарата, сочетающиеся с высоким уровнем стронция в моче. Нарушения опорно-двигательного аппарата встречались у 62,9% и были представлены нарушением осанки (84,6%) и ускоренным созреванием костей у 27% детей.

Таким образом, по результатам определения токсичных и эссенциальных элементов в моче масс-спектрометрическим методом с индуктивно связанной плазмой с применением разработанного нами метода

данную территорию можно оценить как неблагополучную по эколого-гигиенической ситуации.

**Закключение.** Предлагаемый простой способ определения эссенциальных и токсичных элементов в моче с использованием масс-спектрометра Agilent 7500сх с октопольной реакционно-столкновительной ячейкой может быть рекомендован для диагностических и скрининговых исследований в условиях клиники.

**Финансирование исследования и конфликт интересов.** Авторы подтверждают отсутствие финансирования и конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

#### Литература/References

1. Ivanenko N.B., Ganeev A.A., Solovyev N.D., Moskvina L.N. Determination of trace elements in biological fluids. *J Anal Chem* 2011; 66(9): 784–799, <http://dx.doi.org/10.1134/s1061934811090036>.
2. МУК 4.1.1483-03. Определение содержания химических элементов в диагностируемых биосубстратах, препаратах и биологически активных добавках методом масс-спектрометрии с индуктивно связанной аргоновой плазмой. М; 2003. *MUK 4.1.1483-03. Opredelenie soderzhaniya khimicheskikh elementov v diagnostiruemykh biosubstratakh, preparatakh i biologicheskii aktivnykh dobavkakh metodom mass-spektrometrii s induktivno svyazannoy argonovoy plazmoy* [MUK 4.1.1483-03. Determination of the content of chemical elements in diagnosable biosubstrates, preparations and biologically active additives using inductively coupled argon plasma mass-spectrometry]. Moscow; 2003.
3. Вейхман Г.А., Уланова Т.С., Стенно Е.В., Гилева О.В., Баканина М.А. Оценка воздействия химического фактора в производстве феррованадиевых сплавов. *Медицина труда и промышленная экология* 2011; 11: 20–24. Veikhman G.A., Ulanova T.S., Stenno E.V., Gileva O.V., Bakanina M.A. Evaluating chemical exposure in vanadium iron alloys production. *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya* 2011; 11: 20–24.
4. Зайцева Н.В., Уланова Т.С., Синицына О.О., Гилева О.В. Методическое обеспечение гигиенической оценки опасности воздействия ванадия на здоровье детского населения. *Гигиена и санитария* 2014; 93(4): 115–119. Zaytseva N.V., Ulanova T.S., Sinitsyna O.O., Gileva Olga V. Methodical ware for the hygienic risk assessment of vanadium exposure to the children's health. *Gigiena i sanitariya* 2014; 93(4): 115–119.
5. Уланова Т.С., Стенно Е.В., Вейхман Г.А., Гилева О.В., Баканина М.А. Оценка содержания токсичных микроэлементов в крови рабочих машиностроительного предприятия. *Методы и объекты химического анализа* 2013; 8(2): 72–75. Ulanova T.S., Stenno E.V., Veykhman G.A., Gileva O.V., Bakanina M.A. The estimation of the contents of toxic trace elements in engineering plant workers blood. *Metody i ob'ekty khimicheskogo analiza* 2013; 8(2): 72–75.
6. Ulanova T.S., Gileva O.V., Stenno E.V., Veikhman G.A. Peculiarities of vanadium determination in whole blood by ICP-MS. *Biomeditsinskaya khimiya* 2014; 60(1): 109–114, <http://dx.doi.org/10.18097/pbmc20146001109>.
7. МУК 4.1.3230-14. Измерение массовых концент-

раций химических элементов в биосредах (кровь, моча) методом масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой. М; 2015. *MUK 4.1.3230-14. Izmerenie massovykh kontsentratsiy khimicheskikh elementov v biosredakh (krov', mocha) metodom mass-spektrometrii s induktivno svyazannoy plazмой* [Measurement of mass concentrations of chemical elements in biomedica (blood, urine) by inductively coupled plasma mass-spectrometry]. Moscow; 2015.

8. Калетина Н.И. Токсикологическая химия. Метаболизм и анализ токсикантов. М: ГЕОТАР-Медиа; 2008; 1016 с. Kaletina N.I. *Toksikologicheskaya khimiya. Metabolizm i analiz toksikantov* [Toxicological chemistry. Metabolism and analysis of toxicants]. Moscow: GEOTAR-Media; 2008; 1016 p.

9. *Reference data-Biomonitoring. Trace elements in human biological material*. ALS Scandinavia. URL: <http://www.alsglobal.se>.

10. *ARUP Users Guide*. Salt Lake City, UT: Associated Regional & University Pathologists; 2004–2005.

11. *Tietz clinical guide to laboratory tests*. USA: W.B. Saunders Company; 2006.

12. Rodushkin I., Ödman F. Application of inductively

coupled plasma sector field mass spectrometry for elemental analysis of urine. *J Trace Elem Med Biol* 2001; 14(4): 241–247, [http://dx.doi.org/10.1016/s0946-672x\(01\)80010-9](http://dx.doi.org/10.1016/s0946-672x(01)80010-9).

13. Komaromy-Hiller G., Ash K.O., Costa R., Howerton K. Comparison of representative ranges based on U.S. patient population and literature reference intervals for urinary trace elements. *Clin Chim Acta* 2000; 296(1–2): 71–90, [http://dx.doi.org/10.1016/s0009-8981\(00\)00205-9](http://dx.doi.org/10.1016/s0009-8981(00)00205-9).

14. *Report on human biomonitoring of environmental chemicals in Canada. Results of the Canadian Health Measures Survey Cycle 1 (2007–2009)*. URL: <http://www.hc-sc.gc.ca/ewh-semt/pubs/contaminants/chms-ecms/index-eng.php>.

15. Moreno M.E., Acosta-Saavedra L.C., Meza-Figueroa D., Vera E., Cebrian M.E., Ostrosky-Wegman P., Calderon-Aranda E.S. Biomonitoring of metal in children living in a mine tailings zone in Southern Mexico: a pilot study. *Int J Hyg Environ Health* 2010; 213(4): 252–258, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijheh.2010.03.005>.

16. Heitland P., Köster H.D. Biomonitoring of 30 trace elements in urine of children and adults by ICP-MS. *Clin Chim Acta* 2006; 365(1–2): 310–318, <http://dx.doi.org/10.1016/j.cca.2005.09.013>.