

## СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ АНАЛИЗА ВЕЩЕСТВ И МАТЕРИАЛОВ

Научная статья

УДК 543.06

<https://doi.org/10.20915/2077-1177-2023-19-3-103-127>



# Первичная референтная методика измерений массовой доли и молярной концентрации меди и цинка в биологических материалах методом масс-спектрометрии с изотопным разбавлением

Е. В. Вострокнутова  , Т. Н. Табатчикова, П. В. Мигаль , Е. Л. Лебедева , Е. П. Собина ,  
А. В. Собина , М. Ф. Кузнецова

УНИИМ – филиал ФГУП «ВНИИМ им. Д. И. Менделеева», г. Екатеринбург, Россия

 [vostroknutovaev@uniim.ru](mailto:vostroknutovaev@uniim.ru)

**Аннотация:** Установление и контроль метрологических характеристик определения микроэлементов в биологических материалах является актуальной задачей в силу широкого применения этих измерений в медицинской лабораторной диагностике.

В ходе проведенного исследования представлен процесс разработки первичной референтной методики измерений массовой доли и молярной концентрации меди и цинка в биологических материалах методом масс-спектрометрии с изотопным разбавлением. Определены оптимальные условия пробоподготовки и измерений методом изотопного разбавления и масс-спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой с целью повышения точности. Изучены источники неопределенности, оценен вклад каждого источника в бюджет неопределенности. При аттестации разработанной методики измерений определены метрологические характеристики: диапазон измерений массовой доли меди и цинка от  $1 \cdot 10^{-6}$  до  $1,5 \cdot 10^{-3}$  %, диапазон измерений молярной концентрации меди и цинка от 2 до 20 мкмоль/дм<sup>3</sup>, относительная расширенная неопределенность измерений массовой доли меди – (7,1–7,5) %, относительная расширенная неопределенность измерений массовой доли цинка – (8,9–9,2) %, относительная расширенная неопределенность измерений молярной концентрации меди – 8,8 %, относительная расширенная неопределенность измерений молярной концентрации цинка – 8,6 %.

Разработанная методика предназначена для установления метрологических характеристик стандартных образцов состава лиофилизированной сыворотки крови и восстановленной лиофилизированной сыворотки крови, контроля правильности результатов измерений, полученных с использованием других методик (методов) измерений аналогичных величин, выполнения высокоточных измерений массовых долей и молярных концентраций меди и цинка в арбитражных целях в лиофилизированной сыворотке крови и восстановленной лиофилизированной сыворотке крови.

**Ключевые слова:** первичная референтная методика, лиофилизированная сыворотка крови, метод масс-спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой, метод изотопного разбавления

**Ссылка при цитировании:** Первичная референтная методика измерений массовой доли и молярной концентрации меди и цинка в биологических материалах методом масс-спектрометрии с изотопным разбавлением / Е. В. Вострокнутова [и др.] // Эталоны. Стандартные образцы. 2023. Т. 19, № 3. С. 103–127. <https://doi.org/10.20915/2077-1177-2023-19-3-103-127>

Статья поступила в редакцию 06.12.2022; одобрена после рецензирования 15.03.2023; принята к публикации 25.04.2023.

**Используемые сокращения:** DRC – режим динамической реакционной ячейки; KED – режим столкновительной ячейки; ГПРМИ – государственная первичная референтная методика измерений; ИР-МС-ИСП – метод масс-спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой с изотопным разбавлением; ОО – образцы для оценивания; СО – стандартные образцы.

## MODERN METHODS OF ANALYSIS OF SUBSTANCES AND MATERIALS

Research Article

# Primary Reference Procedure for Measuring the Mass Fraction and Molar Concentration of Copper and Zinc in Biological Materials by Isotope Dilution Mass Spectrometry

Elena V. Vostroknutova  , Tatiana N. Tabatchikova, Pavel V. Migal , Elena L. Lebedeva , Egor P. Sobina , Alena V. Sobina , Marina F. Kuznetsova

UNIIM – Affiliated Branch of the D. I. Mendeleev Institute for Metrology, Yekaterinburg, Russia  
 [vostroknutovaev@uniim.ru](mailto:vostroknutovaev@uniim.ru)

**Abstract:** The establishment and control of the metrological characteristics of the determination of trace elements in biological materials is an urgent task due to the wide application of these measurements in medical laboratory diagnostics. In the course of the research, the process of developing a primary reference procedure for measuring the mass fraction and molar concentration of copper and zinc in biological materials by isotope dilution mass spectrometry is presented. The optimal conditions for sample preparation and measurements by isotope dilution and mass spectrometry with inductively coupled plasma are determined in order to increase the accuracy. The sources of uncertainty are studied; the contribution of each source to the uncertainty budget is estimated. During the certification of the developed measurement procedure, the following metrological characteristics were determined: the measurement range of the mass fraction of copper and zinc is from  $1 \cdot 10^{-6}$  to  $1,5 \cdot 10^{-3}$  %, the measurement range of the molar concentration of copper and zinc is from 2 to 20  $\mu\text{mol}/\text{dm}^3$ , the relative expanded measurement uncertainty of the mass fraction of copper is (7.1–7.5) %, the relative expanded uncertainty of the mass fraction of zinc is (8.9–9.2) %, the relative expanded uncertainty of the molar concentration of copper is 8.8 %, the relative expanded uncertainty of the molar concentration of zinc is 8.6 %.

The developed procedure is intended to establish the metrological characteristics of reference materials for the composition of lyophilized blood serum and reconstituted lyophilized blood serum, control the accuracy of the measurement results obtained using other procedures (methods) of measuring similar values, perform high-precision measurements of mass fractions and molar concentrations of copper and zinc in lyophilized blood serum and reconstituted lyophilized blood serum for referee purposes.

**Keywords:** primary reference procedure, lyophilized blood serum, inductively coupled plasma mass spectrometry, isotope dilution method

**For citation:** Vostroknutova E. V., Tabatchikova T. N., Migal P. V., Lebedeva E. L., Sobina E. P., Sobina A. V. et al. Primary reference procedure for measuring the mass fraction and molar concentration of copper and zinc in biological materials by isotope dilution mass spectrometry. *Measurement Standards. Reference Materials*. 2023;19(3):103–127. <https://doi.org/10.20915/2077-1177-2023-19-3-103-127>

The article was submitted 06.12.2022; approved after reviewing 15.03.2023; accepted for publication 25.04.2023.

**Abbreviations used:** DRC – dynamic reaction cell; KED – kinetic energy discrimination; SPRMP – state primary reference measurement procedure; ID-ICP-MS – isotope dilution inductively coupled plasma mass spectrometry; ES – evaluation sample; RM – reference material.

## Введение

Одной из областей исследований в медицине является определение в организме человека микроэлементов, обеспечивающих процессы роста, кроветворения, дыхания, обмена веществ и др. Среди множества микроэлементов в организме всего девять микроэлементов являются эссенциальными, т. е. их дисбаланс приводит к возникновению клинических симптомов, к чувствительным изменениям в состоянии органов и систем организма человека. К числу эссенциальных микроэлементов относятся медь и цинк. Медь принимает участие в метаболизме железа, формировании соединительной ткани, выработке энергии на клеточном уровне, продукции меланина и в нормальном функционировании нервной системы, цинк – это микроэлемент, необходимый для нормального роста и деления клеток, он стабилизирует мембраны клеток, участвует в антиоксидантной защите организма. Недостаток или избыток меди и цинка в организме человека может вызывать патологические состояния и/или свидетельствовать о возможных заболеваниях. При недостатке меди в организме наблюдаются нарушения, приводящие к замедленному росту, депигментации кожи, анемии и др. При избытке меди в организме наблюдаются расстройства нервной и выделительной систем, аллергические реакции и др. При дефиците цинка развивается низкорослость, дерматит, бесплодие, иммунодефицит, наблюдается уменьшение лимфоидной ткани. Измерения содержания меди и цинка проводятся при диагностике интоксикаций и профессиональных болезней, для оценки баланса этих элементов в организме, для выявления недостатка или избытка микроэлементов [1–21]. Таким образом, проведение точных измерений меди и цинка является информативным маркером на ранней стадии клинической диагностики.

В качестве методов измерений содержания микроэлементов медицинские лаборатории применяют методы атомно-абсорбционной спектроскопии, атомно-эмиссионной спектроскопии с индуктивно-связанной плазмой, масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой,

инверсионной вольтамперометрии [22–26]. В ФИФ ОЕИ<sup>1</sup> по состоянию на 01.02.2022 представлена информация об аттестованных методиках измерений, где десять методик являются референтными методиками измерений содержания калия, кальция, натрия, магния, лития в сыворотке крови и плазме крови, а восемнадцать методик являются аттестованными методиками измерений содержания таких элементов, как ртуть, ниобий, тантал, редкоземельные элементы, алюминий, изотопы уран-238, уран-235, общий уран, таллий, свинец, никель, кадмий, бериллий, мышьяк, селен, висмут, марганец, хром, титан, медь, цинк в различных биологических объектах: плазме крови, крови, моче, сыворотке крови, эритроцитарной массе и других биологических материалах.

Границы относительной погрешности методик измерений, представленных в ФИФ ОЕИ, а также методик, описанных в литературных источниках [23–26], составляют от 15 до 45 % в зависимости от измеряемого содержания.

В зарубежных источниках описаны методы измерений содержания ртути, свинца, кадмия в биологических материалах методами нейтронно-активационного анализа, масс-спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой, в том числе с изотопным разбавлением [27–29]. Ведущие метрологические институты мира для точного определения содержания токсичных металлов: свинца, ртути, кадмия – используют метод масс-спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой с изотопным разбавлением [30]. Для методики, описанной в работе [29], указано, что характерная относительная расширенная неопределенность измерений массовой доли свинца на уровне 47,76 нг/г методом изотопного разбавления составляет менее 1 % при  $P=0,95$  и  $k=2$ . В работе [27], описывающей методику определения кадмия в стандартных образцах крови и сыворотки крови, относительная расширенная неопределенность

<sup>1</sup> Федеральный информационный фонд по обеспечению единства измерений [сайт]. URL: <https://fgis.gost.ru/fundmetrology/registry> (дата обращения: 17.10.2022).

измерений кадмия составляет менее 1% при  $P=0,95$  и  $k=2$  для массовой доли 90,85 мкг/кг и менее 10% при  $P=0,95$  и  $k=2$  для массовой доли кадмия 0,0468 мкг/кг. Необходимо отметить также, что метод изотопного разбавления является одним из высокоточных методов измерений и признан Консультативным комитетом по количеству вещества (CCQM) первичным [31], поэтому на его основе возможна разработка первичных референтных методик измерений.

Проведенный анализ ФИФ ОЕИ показал отсутствие сведений о государственных первичных референтных методиках измерений меди и цинка в биологических материалах, которые являлись бы метрологической основой для создания стандартных образцов. Также в ФИФ ОЕИ отсутствуют стандартные образцы (СО) состава биологических материалов с аттестованными характеристиками содержания меди и цинка. Поэтому разработка государственной первичной референтной методики измерений (ГПРМИ) содержания меди и цинка, служащей основой не только для характеристики стандартных образцов состава биологических материалов, но и обеспечивающей достоверность, объективность и сопоставимость результатов измерений в медицинской лабораторной диагностике, является актуальной задачей. Метод масс-спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой с изотопным разбавлением (ИР-МС-ИСП) представляется перспективным для разработки на его основе ГПРМИ.

Целью настоящего исследования является разработка ГПРМИ содержания меди и цинка на основе метода ИР-МС-ИСП. В задачи исследования входит: выбор условий пробоподготовки, оценка влияния матричных элементов, выбор и оптимизация масс-спектрометрических условий анализа, коррекция эффекта дискриминации масс, оценивание метрологических характеристик ГПРМИ, подтверждение наивысшей точности.

## Материалы и методы

### Метод измерения

Метод ИР-МС-ИСП основан на изменении природного изотопного состава определяемого элемента в пробе ( $x$ ) путем добавления в исследуемую пробу известного количества стандартного образца с изотопным составом, отличным от природного ( $y$ ), и последующем измерении изотопных отношений в пробе ( $x$ ) и в смеси пробы с добавкой ( $b$ ). Зная природный изотопный состав элемента в пробе, массу добавляемого стандартного образца с изотопным составом, отличным от природного, и массу пробы, массовую долю (молярную концентрацию) определяемого элемента находят, используя

уравнение

$$X_x = X_y \cdot \frac{m_y}{m_x} \cdot \frac{M_x}{M_y} \cdot \frac{(K_{y1} \cdot R_{y1} - K_{b1} \cdot R_{b1})}{(K_{b1} \cdot R_{b1} - K_{x1} \cdot R_{x1})} \cdot \frac{\sum_i K_{xi} \cdot R_{xi}}{\sum_i K_{yi} \cdot R_{yi}} \cdot K - X_{bi}, \quad (1)$$

где  $X_y$  – массовая доля (молярная концентрация) элемента в растворе стандартного образца с измененным изотопным составом (далее – добавка), % (мкмоль/дм<sup>3</sup>);

$M_x$  – молярная масса элемента в пробе, г/моль;

$M_y$  – молярная масса элемента в добавке, г/моль;

$R_{y1}$  – измеренное изотопное отношение в добавке;

$R_{b1}$  – измеренное изотопное отношение в смеси пробы и добавки;

$R_{x1}$  – измеренное изотопное отношение в пробе;

$K_{x1}, K_{y1}, K_{b1}$  – коэффициенты коррекции изотопного отношения в пробе, добавке и смеси пробы и добавки, связанные с эффектом дискриминации масс;

$m_y$  – масса добавки, мг;

$m_x$  – масса пробы, мг;

$\sum_i iR_{xi}$  – сумма отношений изотопов элемента к референтному изотопу в пробе;

$\sum_i iR_{yi}$  – сумма отношений изотопов элемента к референтному изотопу в добавке;

$i$  – количество изотопов элемента;

$K$  – коэффициент разбавления пробы;

$X_{bi}$  – массовая доля (молярная концентрация) элемента в холостой пробе, % (мкмоль/дм<sup>3</sup>).

За референтный изотоп элемента принимается изотоп, свободный от наложений. Индекс 1 относится к изменяемому изотопному отношению при введении добавки в пробу.

Суть метода ИР-МС-ИСП сводится к измерению изотопных отношений  $R_{yi}, R_{bi}, R_{xi}$ , которые оказываются смещенными относительно истинного значения в связи с эффектом дискриминации масс. Коррекцию эффекта дискриминации масс проводят путем введения для каждого изотопного отношения коэффициентов  $K_{xi}, K_{yi}, K_{bi}$ , оцененных на основании экспериментальных данных и данных паспортов стандартов изотопного состава, а также справочных данных о природном изотопном составе элементов [32].

### Оборудование и материалы

Методика измерений разработана на масс-спектрометре с индуктивно-связанной плазмой Nexion 2000 (Perkin Elmer, США) из состава государственно-го первичного эталона ГЭТ 176-2019 [33]. В качестве

вспомогательного оборудования использована система очистки кислот distillacid BSB-939-IR (Berghof, Германия) и комбинированная мембранная установка ДВС-М/1Н-2 (НПК «Медиана-фильтр», Россия) для подготовки азотной кислоты и воды.

Для реализации методики на основе метода изотопного разбавления были разработаны СО со следующими метрологическими характеристиками:

– ГСО 11931–2022 стандартный образец изотопного состава раствора меди (Cu65–10): интервал допускаемых аттестованных значений массовой доли меди от  $0,9 \cdot 10^{-3}\%$  до  $1,1 \cdot 10^{-3}\%$ , допускаемое значение относительной расширенной неопределенности аттестованного значения массовой доли (при  $k=2$ ,  $P=0,95$ ) – не более 0,5%; интервал допускаемых аттестованных значений атомной доли изотопа  $^{63}\text{Cu}$  от 0,3% до 0,5%, допускаемое значение относительной расширенной неопределенности аттестованного значения атомной доли изотопа  $^{63}\text{Cu}$  (при  $k=2$ ,  $P=0,95$ ) – не более 10%; интервал допускаемых аттестованных значений атомной доли изотопа  $^{65}\text{Cu}$  от 99,5% до 99,7%, границы допускаемых значений относительной расширенной неопределенности аттестованного значения атомной доли изотопа  $^{65}\text{Cu}$  (при  $k=2$ ,  $P=0,95$ ) – не более 0,1%;

– ГСО 11933–2022 стандартный образец изотопного состава цинка (Zn68–10): интервал допускаемых аттестованных значений массовой доли цинка от  $0,9 \cdot 10^{-3}\%$  до  $1,1 \cdot 10^{-3}\%$ , допускаемое значение относительной расширенной неопределенности аттестованного значения (при  $k=2$ ,  $P=0,95$ ) – не более 0,5%; интервал допускаемых аттестованных значений атомной доли изотопа  $^{64}\text{Zn}$  от 0,1% до 0,6%, допускаемое значение относительной расширенной неопределенности аттестованного значения атомной доли изотопа  $^{64}\text{Zn}$  (при  $k=2$ ,  $P=0,95$ ) – не более 10%; интервал допускаемых аттестованных значений атомной доли изотопа  $^{66}\text{Zn}$  от 0,1% до 0,6%, допускаемое значение относительной расширенной неопределенности аттестованного значения атомной доли изотопа  $^{66}\text{Zn}$  (при  $k=2$ ,  $P=0,95$ ) – не более 10%; интервал допускаемых аттестованных значений атомной доли изотопа  $^{67}\text{Zn}$  от 0,1% до 0,6%, допускаемое значение относительной расширенной неопределенности аттестованного значения атомной доли изотопа  $^{67}\text{Zn}$  (при  $k=2$ ,  $P=0,95$ ) – не более 10%; интервал допускаемых аттестованных значений атомной доли изотопа  $^{68}\text{Zn}$  от 98,0% до 99,0%, допускаемое значение относительной расширенной неопределенности аттестованного значения атомной доли изотопа  $^{68}\text{Zn}$  (при  $k=2$ ,  $P=0,95$ ) – не более 0,1%; интервал допускаемых аттестованных значений атомной доли

изотопа  $^{70}\text{Zn}$  от 0,01% до 0,05%, допускаемое значение относительной расширенной неопределенности аттестованного значения атомной доли изотопа  $^{70}\text{Zn}$  (при  $k=2$ ,  $P=0,95$ ) – не более 20%.

В качестве стандартных образцов природного изотопного состава использованы СО состава растворов, представляющих собой растворы чистых металлов в минеральных кислотах:

– ГСО 10942–2017 стандартный образец состава раствора меди (Cu-1000), интервал допускаемых аттестованных значений массовой доли от 800 до 1200 мг/кг, границы допускаемых значений относительной погрешности аттестованного значения массовой доли ( $P=0,95$ ) не более  $\pm 0,5\%$ , допускаемое значение относительной расширенной неопределенности аттестованного значения массовой доли (при  $k=2$ ,  $P=0,95$ ) – не более 0,7%;

– ГСО 11243–2018 стандартный образец состава раствора цинка (Zn-1000), интервал допускаемых аттестованных значений массовой доли от 800 до 1200 мг/кг, границы допускаемых значений относительной погрешности аттестованного значения массовой доли ( $P=0,95$ ) не более  $\pm 0,5\%$ , допускаемое значение относительной расширенной неопределенности аттестованного значения массовой доли (при  $k=2$ ,  $P=0,95$ ) – не более 0,7%.

### **Объект исследований**

Объектом исследований являлась лиофилизированная сыворотка крови человека производства АО «Вектор-Бест», лиофилизированная сыворотка крови плодов коровы производства ООО «Биолот», восстановленные лиофилизированные сыворотки крови человека и плодов коровы.

### **Результаты и обсуждение**

#### **Выбор оптимальных методических решений**

##### *Выбор условий пробоподготовки*

Лиюфилизированная сыворотка крови человека и животных обычно легко растворяется в воде, однако при растворении водой существует риск неполного извлечения определяемых элементов. Для выбора растворителя были проведены предварительные измерения массовой доли меди и цинка в лиофилизированной сыворотке крови человека, растворенной двумя способами. Первый способ (кислотное разложение) – навеску лиофилизированной сыворотки крови массой 0,3 г помещали в полиэтиленовую пробирку, добавляли 5 см<sup>3</sup> предварительно очищенной концентрированной азотной кислоты, выдерживали в течение 1 часа, затем помещали пробирку с раствором в сушильный

шкаф при температуре 80 °С и выдерживали 1 час, после этого пробирку охлаждали и доводили массу раствора в пробирке до 50 г 1 %-ным раствором азотной кислоты. Для измерений полученный раствор разбавляли еще в 5 раз раствором азотной кислоты с массовой долей 1 %. Второй способ (растворение в воде) – навеску лиофилизированной сыворотки крови массой 0,3 г помещали в полиэтиленовую пробирку, добавляли 5 см<sup>3</sup> деионизованной воды, небольшими круговыми движениями растворяли навеску в течение 30 мин., конец растворения фиксировали визуально, после этого доводили массу раствора в пробирке до 50 г раствором азотной кислоты с массовой долей 1 %. Для измерений полученный раствор разбавляли еще в 5 раз раствором азотной кислоты с массовой долей 1 %.

В полученных растворах определяли массовую долю меди и цинка методом масс-спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой в режиме динамической реакционной ячейки (DRC). Для измерений применяли метод добавок. В качестве добавок вводили растворы стандартных образцов состава растворов меди (ГСО 10942–2017) и цинка (ГСО 11243–2018).

В табл. 1 приведены результаты измерений массовой доли меди и цинка по самым распространенным в природе изотопам для проб лиофилизированной сыворотки крови, подготовленной двумя способами.

Как видно из представленных в табл. 1 результатов, оптимальным методом пробоподготовки лиофилизированной сыворотки крови является кислотное разложение (первый способ), тогда как второй способ приводит к занижению результатов измерений массовой доли меди и цинка по сравнению с первым способом.

Предварительный масс-спектрометрический анализ методом Total Quant показал, что основными матричными элементами сыворотки крови являются натрий, магний, фосфор, сера, калий. В табл. 2 представлены полученные результаты измерений массовых долей элементов в лиофилизированных сыворотках крови человека и плодов коровы методом Total Quant.

Матричные элементы лиофилизированной сыворотки крови потенциально могут образовывать полиатомные ионы, совпадающие по отношению m/z с изотопами исследуемых элементов. В табл. 3 приведены возможные полиатомные ионы, образующиеся из матричных элементов лиофилизированной сыворотки крови.

Таблица 1. Результаты измерений массовой доли меди и цинка в пробах лиофилизированной сыворотки крови, подготовленной разными способами: кислотным разложением и растворением в воде

Table 1. The measurement results of the mass fraction of copper and zinc in samples of lyophilized blood serum prepared in different ways: acid digestion and dissolution in water

Элемент, масса изотопа, по которому измерена массовая доля	Массовая доля элемента, мг/кг	
	Кислотное разложение	Растворение в воде
<sup>63</sup> Cu	9,44	8,32
<sup>64</sup> Zn	9,64	8,15

Таблица 2. Результаты измерений массовой доли элементов в лиофилизированных сыворотках крови человека и плодов коровы, полученные методом Total Quant

Table 2. The measurement results of the mass fraction of elements in lyophilized human and fetal bovine blood sera obtained by the Total Quant method

Элемент	Массовая доля элементов, мг/кг		Оптимальный коэффициент разбавления пробы лиофилизированной сыворотки крови
	Лиофилизированная сыворотка крови человека	Лиофилизированная сыворотка крови плодов коровы	
Na	24246	43839	800
Mg	162	426	700
P	672	1063	700
S	350	421	40
K	1050	6324	–
Ca	806	2244	–

Таблица 3. Возможные полиатомные ионы, образующиеся из матричных элементов лиофилизированной сыворотки крови  
Table 3. Possible polyatomic ions formed from matrix elements of lyophilized blood serum

Образование полиатомного иона	Исследуемый изотоп
$^{23}\text{Na} + ^{40}\text{Ar} \rightarrow ^{23}\text{Na}^{40}\text{Ar}^+$ $^{31}\text{P} + ^{16}\text{O}^{16}\text{O} \rightarrow ^{31}\text{P}^{16}\text{O}^{16}\text{O}^+$	$^{63}\text{Cu}$
$^{25}\text{Mg} + ^{40}\text{Ar} \rightarrow ^{25}\text{Mg}^{40}\text{Ar}^+$	$^{65}\text{Cu}$
$^{24}\text{Mg} + ^{40}\text{Ar} \rightarrow ^{24}\text{Mg}^{40}\text{Ar}^+$ $^{32}\text{S} + ^{16}\text{O}^{16}\text{O} \rightarrow ^{32}\text{S}^{16}\text{O}^{16}\text{O}^+$	$^{64}\text{Zn}$
$^{26}\text{Mg} + ^{40}\text{Ar} \rightarrow ^{26}\text{Mg}^{40}\text{Ar}^+$	$^{66}\text{Zn}$

Для оценки влияния возможных интерференций и матричных эффектов на результаты измерений содержания меди и цинка были приготовлены модельные растворы, аналогичные по своему составу растворам анализируемых образцов лиофилизированных сывороток крови: массовая доля меди и цинка составляла 9 мкг/кг, массовая доля матричных элементов варьировалась в диапазонах: натрий от 0 до 150 мг/кг, магний от 0 до 1 мг/кг, сера от 0 до 50 мг/кг, фосфор от 0 до 2 мг/кг. В качестве фона использовали 1 %-ный раствор азотной кислоты. Массовая доля элементов в приготовленных модельных растворах приведена в табл. 4.

Измерения массовой доли меди и цинка в модельных растворах проведены методом линейной градуировки в различных режимах измерений масс-спектрометра с индуктивно-связанной плазмой: стандартном режиме, режиме динамической реакционной ячейки (DRC), режиме столкновительной ячейки (KED).

На рис. 1 и 2 представлены зависимости измеренного значения массовой доли меди по изотопу  $^{63}\text{Cu}$  от массовой

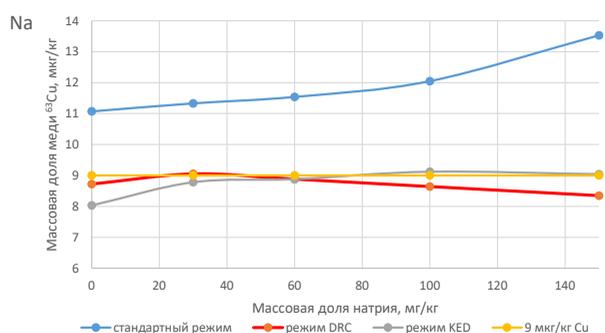


Рис. 1. Результаты измерений массовой доли меди по изотопу  $^{63}\text{Cu}$  в зависимости от массовой доли матричного элемента натрия

Fig. 1. The measurement results of the mass fraction of copper by the  $^{63}\text{Cu}$  isotope depending on the mass fraction of the matrix element sodium

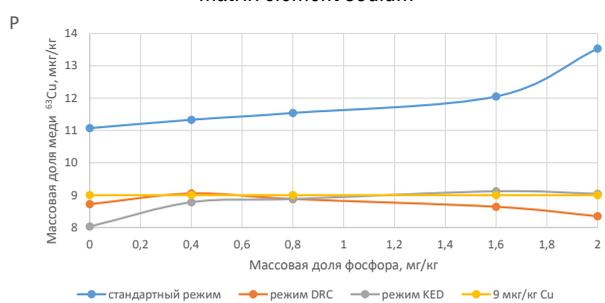


Рис. 2. Результаты измерений массовой доли меди по изотопу  $^{63}\text{Cu}$  в зависимости от массовой доли матричного элемента фосфора

Fig. 2. The measurement results of the mass fraction of copper by the  $^{63}\text{Cu}$  isotope depending on the mass fraction of the matrix element phosphorus

доли матричных элементов натрия и фосфора соответственно, полученные в разных режимах измерений.

Из рис. 1 и 2 видно, что при увеличении массовой доли матричных элементов натрия и фосфора массовая доля меди по изотопу  $^{63}\text{Cu}$  растет в стандартном

Таблица 4. Массовая доля элементов в приготовленных модельных растворах

Table 4. The mass fraction of elements in prepared model solutions

Номер модельного раствора	Массовая доля элемента, мкг/кг					
	Cu	Zn	Na	Mg	S	P
раствор 1	9	9	0	0	0	0
раствор 2	9	9	30 000	200	10 000	400
раствор 3	9	9	60 000	400	20 000	800
раствор 4	9	9	120 000	800	40 000	1600
раствор 5	9	9	150 000	1000	50 000	2000

режиме измерений, что связано с образованием полиатомных ионов, приведенных в табл. 3. На результаты измерений, полученные в режимах DRC и KED, увеличение массовой доли матричных элементов натрия и фосфора не оказывает влияние.

На рис. 3 представлены результаты исследования влияния увеличения массовой доли матричного элемента магния на результаты измерений массовой доли меди по изотопу  $^{65}\text{Cu}$ .

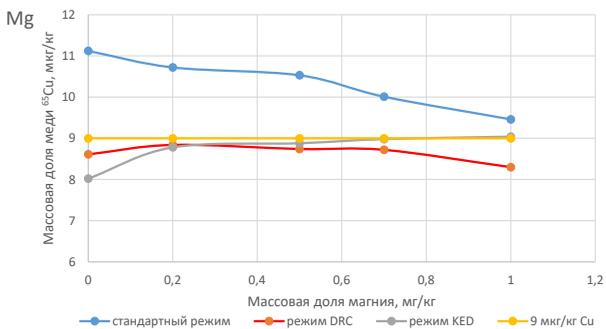


Рис. 3. Результаты измерений массовой доли меди по изотопу  $^{65}\text{Cu}$  в зависимости от массовой доли матричного элемента магния

Fig. 3. The measurement results of the mass fraction of copper by the  $^{65}\text{Cu}$  isotope depending on the mass fraction of the matrix element magnesium

Как оказалось, при увеличении массовой доли магния в модельном растворе от 0 до 1 мг/кг измеряемая массовая доля меди по изотопу  $^{65}\text{Cu}$  снижается в стандартном режиме, в режимах DRC и KED количество магния не оказывает значительного влияния на массовую долю меди по изотопу  $^{65}\text{Cu}$ . Таким образом, в стандартном режиме наблюдается матричный эффект, заключающийся в подавлении сигнала изотопа определяемого элемента, в данном случае  $^{65}\text{Cu}$ , и как следствие – снижение результатов измерений массовой доли меди по изотопу  $^{65}\text{Cu}$  при увеличении массовой доли матричного элемента магния.

На рис. 4 и 5 представлены результаты исследования влияния увеличения массовой доли матричного элемента магния на результаты измерений массовой доли цинка по изотопам  $^{64}\text{Zn}$ ,  $^{66}\text{Zn}$  в различных режимах измерений.

Режим DRC устраняет спектральные наложения на массы  $^{64}\text{Zn}$ ,  $^{66}\text{Zn}$  и снижает матричный эффект. Увеличение массовой доли магния в модельном растворе от 0 до 1 мг/кг не является значимым при измерении массовой доли цинка по изотопам  $^{64}\text{Zn}$ ,  $^{66}\text{Zn}$  при проведении измерений в режиме в DRC.

На рис. 6 представлена зависимость массовой доли цинка по изотопу  $^{64}\text{Zn}$  от массовой доли матричного элемента серы в различных режимах измерений.

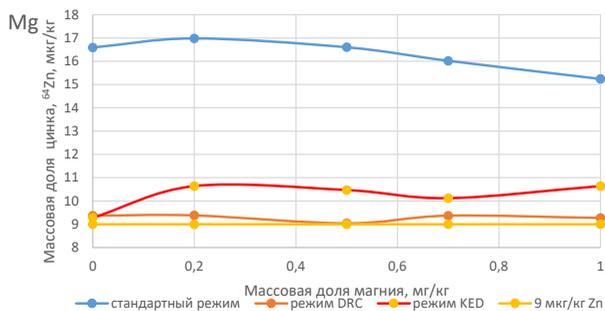


Рис. 4. Результаты измерений массовой доли цинка по изотопу  $^{64}\text{Zn}$  в зависимости от массовой доли матричного элемента магния

Fig. 4. The measurement results of the mass fraction of zinc by the  $^{64}\text{Zn}$  isotope depending on the mass fraction of the matrix element magnesium

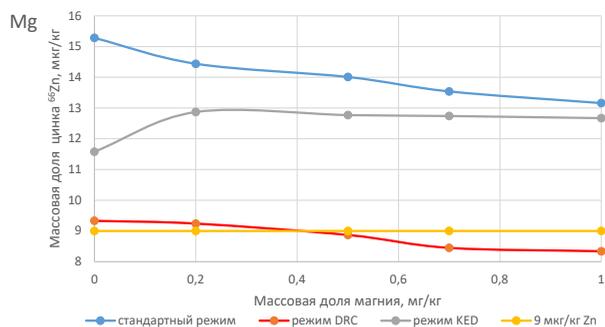


Рис. 5. Результаты измерений массовой доли цинка по изотопу  $^{66}\text{Zn}$  в зависимости от массовой доли матричного элемента магния

Fig. 5. The measurement results of the mass fraction of zinc by the  $^{66}\text{Zn}$  isotope depending on the mass fraction of the matrix element magnesium

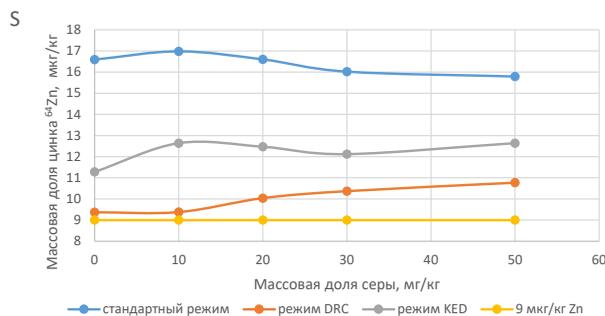


Рис. 6. Результаты измерений массовой доли цинка по изотопу  $^{64}\text{Zn}$  в зависимости от массовой доли матричного элемента серы

Fig. 6. The measurement results of the mass fraction of zinc by the  $^{64}\text{Zn}$  isotope depending on the mass fraction of the matrix element sulfur

Режим DRC устраняет спектральные наложения на изотоп  $^{64}\text{Zn}$  при массовой доле серы менее 20 мг/кг. При увеличении массовой доли серы свыше 20 мг/кг

наблюдается рост массовой доли цинка по изотопу  $^{64}\text{Zn}$  и режим DRC перестает быть эффективным средством устранения спектрального наложения. Таким образом, массовая доля матричного элемента серы в измеряемом растворе не должна превышать 20 мг/кг. Коэффициент разбавления исходной пробы лиофилизированной сыворотки крови должен быть подобран таким образом, чтобы не спровоцировать возможные спектральные наложения и матричные эффекты, исказив результаты измерений изотопных отношений для метода ИР-МС-ИСП.

Исходя из проведенных исследований спектральных наложений и матричных эффектов выявлены оптимальные коэффициенты разбавления исходной пробы лиофилизированной сыворотки крови (табл. 2).

В результате проведенного исследования определены следующие оптимальные условия пробоподготовки:

1. Навеска лиофилизированной сыворотки крови человека растворяется в предварительно очищенной концентрированной азотной кислоте, выдерживается не менее 1 часа в сушильном шкафу при температуре 80 °С до прекращения выделения паров оксида азота. После этого готовятся рабочие растворы для измерений в 1 %-ном растворе азотной кислоты.

2. Восстановленная лиофилизированная сыворотка крови готовится растворением 0,6 г лиофилизированной сыворотки крови в 5,0 см<sup>3</sup> деионизованной воды с последующим перемешиванием до образования однородной суспензии, далее отбираются аликвоты и готовятся рабочие растворы в 1 %-ном растворе азотной кислоты.

Исследования влияния матричных элементов на аналиты в различных режимах работы масс-спектрометра показали, что оптимальным режимом измерений растворов проб сыворотки крови является режим DRC. Режим DRC нивелирует возможные наложения, а также достаточно чувствителен при низких содержаниях определяемых элементов. Матричный эффект снижается за счет разбавления пробы не менее чем в 800 раз.

Для проведения измерений были приготовлены следующие растворы:

1) раствор пробы в 1 %-ном растворе азотной кислоты, коэффициент разбавления пробы не менее 800;

2) раствор пробы с добавкой: массовая доля определяемого элемента в растворе добавки от  $6,0 \cdot 10^{-7}$  до  $3,0 \cdot 10^{-5}$  % и масса вносимой добавки подбиралась в зависимости от массовой доли (молярной концентрации) определяемого элемента в пробе, размер добавки рассчитан из основного уравнения измерений метода изотопного разбавления (1) таким образом, чтобы полученные изотопные отношения  $^{65}\text{Cu}/^{63}\text{Cu}$  и  $^{68}\text{Zn}/^{64}\text{Zn}$  были близки к 1;

3) раствор холостой пробы, представляющий собой раствор реактивов в тех же количествах, что и при приготовлении растворов проб;

4) раствор холостой пробы с добавкой стандартных образцов изотопного состава растворов меди и цинка (ГСО 11931–2022, ГСО 11933–2022).

Для приготовления всех растворов применяли весовой метод.

#### *Выбор и оптимизация масс-спектрометрических условий анализа в режиме DRC*

Параметрами для выбора оптимальных условий проведения измерений на масс-спектрометре в выбранном режиме DRC являлись предел обнаружения меди и цинка, относительное среднее квадратическое отклонение (СКО) измерений изотопных отношений  $^{65}\text{Cu}/^{63}\text{Cu}$ ,  $^{66}\text{Zn}/^{64}\text{Zn}$ ,  $^{67}\text{Zn}/^{64}\text{Zn}$ ,  $^{68}\text{Zn}/^{64}\text{Zn}$ ,  $^{70}\text{Zn}/^{64}\text{Zn}$ , а также максимальное значение интенсивности исследуемых изотопов  $^{63}\text{Cu}$ ,  $^{65}\text{Cu}$ ,  $^{64}\text{Zn}$ ,  $^{66}\text{Zn}$ ,  $^{67}\text{Zn}$ ,  $^{68}\text{Zn}$ ,  $^{70}\text{Zn}$  в модельных растворах и исследуемых растворах лиофилизированной сыворотки крови. Исследованы следующие параметры, влияющие на процесс измерений в режиме DRC: расход реакционного газа, высокочастотное напряжение, приложенное к квадруполю ячейки (RPq), скорость потока аргона через распылитель.

В качестве реакционного газа для работы масс-спектрометра в режиме DRC использовался аммиак. Для определения оптимального расхода аммиака определены пределы обнаружения меди и цинка по результатам измерений массовой доли меди и цинка по изотопам  $^{63}\text{Cu}$ ,  $^{65}\text{Cu}$ ,  $^{64}\text{Zn}$ ,  $^{66}\text{Zn}$ ,  $^{67}\text{Zn}$ ,  $^{68}\text{Zn}$ ,  $^{70}\text{Zn}$  в 1 %-ном растворе азотной кислоты методом линейной градуировки. В ходе эксперимента варьировали расход аммиака в диапазоне от 0,1 до 1 см<sup>3</sup>/мин. Пределы обнаружения меди и цинка определены по всем изотопам при различном расходе аммиака по критерию 3σ. Полученные результаты представлены на рис. 7, 8.

Также были проведены измерения изотопных отношений  $^{65}\text{Cu}/^{63}\text{Cu}$ ,  $^{66}\text{Zn}/^{64}\text{Zn}$ ,  $^{67}\text{Zn}/^{64}\text{Zn}$ ,  $^{68}\text{Zn}/^{64}\text{Zn}$ ,  $^{70}\text{Zn}/^{64}\text{Zn}$  в рабочем растворе пробы лиофилизированной сыворотки крови при различном расходе аммиака. На рис. 9 представлена зависимость относительного СКО измерений изотопных отношений от расхода аммиака в реакционной ячейке.

Оптимальным значением расхода аммиака было определено 0,45 см<sup>3</sup>/мин., так как при таком значении наблюдаются наименьшие пределы обнаружения меди и цинка по всем изотопам и наименьшее значение относительного СКО измерений изотопных отношений  $^{65}\text{Cu}/^{63}\text{Cu}$ ,  $^{66}\text{Zn}/^{64}\text{Zn}$ ,  $^{67}\text{Zn}/^{64}\text{Zn}$ ,  $^{68}\text{Zn}/^{64}\text{Zn}$ ,  $^{70}\text{Zn}/^{64}\text{Zn}$ .

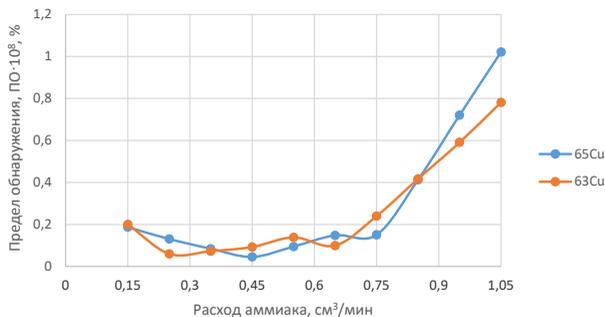


Рис. 7. Зависимость пределов обнаружения меди по изотопам  $^{63}\text{Cu}$ ,  $^{65}\text{Cu}$  в зависимости от расхода аммиака в реакционной ячейке

Fig. 7. The dependence of detection limits of copper by  $^{63}\text{Cu}$  and  $^{65}\text{Cu}$  isotopes depending on the ammonia consumption in the reaction cell

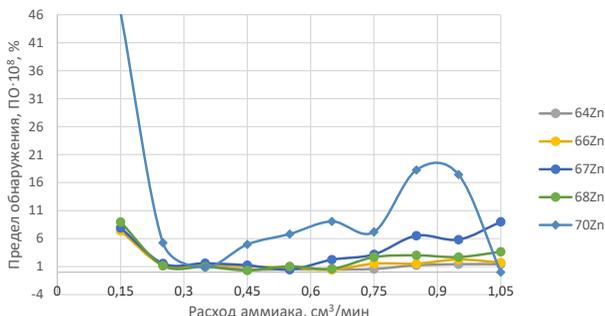


Рис. 8. Зависимость пределов обнаружения цинка по изотопам  $^{64}\text{Zn}$ ,  $^{66}\text{Zn}$ ,  $^{67}\text{Zn}$ ,  $^{68}\text{Zn}$ ,  $^{70}\text{Zn}$  в зависимости от расхода аммиака в реакционной ячейке

Fig. 8. The dependence of the detection limits of zinc by  $^{64}\text{Zn}$ ,  $^{66}\text{Zn}$ ,  $^{67}\text{Zn}$ ,  $^{68}\text{Zn}$ ,  $^{70}\text{Zn}$  isotopes depending on the ammonia consumption in the reaction cell

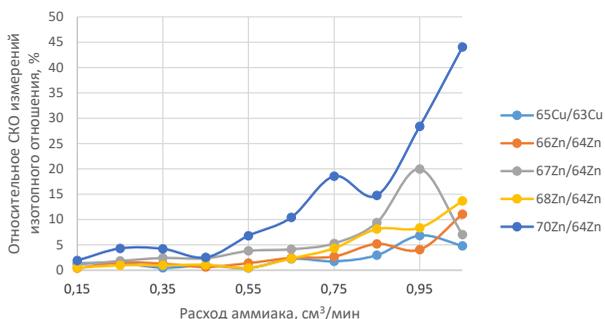


Рис. 9. Зависимость относительного СКО измерений изотопных отношений от расхода аммиака в реакционной ячейке

Fig. 9. The dependence of the relative mean squared error of the measurements of isotope ratios on the ammonia consumption in the reaction cell

Для определения оптимального значения высоко-частотного напряжения, приложенного к квадруполью ячейки (RPq), проводили измерение интенсивностей сигналов изотопов  $^{63}\text{Cu}$ ,  $^{65}\text{Cu}$ ,  $^{64}\text{Zn}$ ,  $^{66}\text{Zn}$ ,  $^{67}\text{Zn}$ ,  $^{68}\text{Zn}$ ,  $^{70}\text{Zn}$  в рабочем растворе пробы лиофилизированной сыворотки крови. Величину RPq варьировали от 0,1 до 0,9 В. Зависимость интенсивности сигналов изотопов  $^{63}\text{Cu}$ ,  $^{65}\text{Cu}$ ,  $^{64}\text{Zn}$ ,  $^{66}\text{Zn}$ ,  $^{67}\text{Zn}$ ,  $^{68}\text{Zn}$ ,  $^{70}\text{Zn}$  от величины RPq представлена на рис. 10.

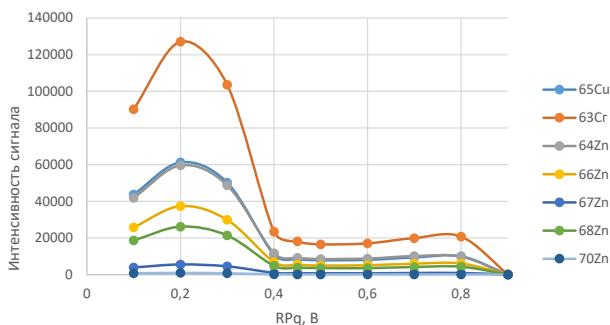


Рис. 10. Зависимость интенсивности сигналов изотопов  $^{63}\text{Cu}$ ,  $^{65}\text{Cu}$ ,  $^{64}\text{Zn}$ ,  $^{66}\text{Zn}$ ,  $^{67}\text{Zn}$ ,  $^{68}\text{Zn}$ ,  $^{70}\text{Zn}$  от величины RPq

Fig. 10. The dependence of signal intensity of  $^{63}\text{Cu}$ ,  $^{65}\text{Cu}$ ,  $^{64}\text{Zn}$ ,  $^{66}\text{Zn}$ ,  $^{67}\text{Zn}$ ,  $^{68}\text{Zn}$ ,  $^{70}\text{Zn}$  isotopes on the value of RPq

Также были проведены измерения изотопных отношений  $^{65}\text{Cu}/^{63}\text{Cu}$ ,  $^{66}\text{Zn}/^{64}\text{Zn}$ ,  $^{67}\text{Zn}/^{64}\text{Zn}$ ,  $^{68}\text{Zn}/^{64}\text{Zn}$ ,  $^{70}\text{Zn}/^{64}\text{Zn}$  в рабочем растворе пробы лиофилизированной сыворотки крови при различной величине RPq. Зависимость относительного СКО измерений изотопных отношений от величины RPq представлена на рис. 11.

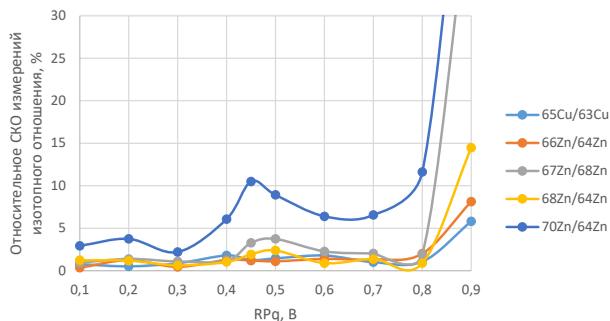


Рис. 11. Зависимость относительного СКО измерений изотопных отношений  $^{65}\text{Cu}/^{63}\text{Cu}$ ,  $^{66}\text{Zn}/^{64}\text{Zn}$ ,  $^{67}\text{Zn}/^{64}\text{Zn}$ ,  $^{68}\text{Zn}/^{64}\text{Zn}$ ,  $^{70}\text{Zn}/^{64}\text{Zn}$  от величины RPq

Fig. 11. The dependence of the relative mean squared error of measurements of the  $^{65}\text{Cu}/^{63}\text{Cu}$ ,  $^{66}\text{Zn}/^{64}\text{Zn}$ ,  $^{67}\text{Zn}/^{64}\text{Zn}$ ,  $^{68}\text{Zn}/^{64}\text{Zn}$ ,  $^{70}\text{Zn}/^{64}\text{Zn}$  isotope ratios on the value of RPq

Максимальное значение интенсивности сигналов изотопов  $^{63}\text{Cu}$ ,  $^{65}\text{Cu}$ ,  $^{64}\text{Zn}$ ,  $^{66}\text{Zn}$ ,  $^{67}\text{Zn}$ ,  $^{68}\text{Zn}$ ,  $^{70}\text{Zn}$  наблюдается при RPq=0,2 В. Однако минимальное относительное

СКО измерений изотопных отношений  $^{65}\text{Cu}/^{63}\text{Cu}$ ,  $^{66}\text{Zn}/^{64}\text{Zn}$ ,  $^{67}\text{Zn}/^{64}\text{Zn}$ ,  $^{68}\text{Zn}/^{64}\text{Zn}$ ,  $^{70}\text{Zn}/^{64}\text{Zn}$  наблюдается при  $\text{RPq}=0,3$  В, и при этом значении  $\text{RPq}=0,3$  В величина интенсивности выходного сигнала уменьшается незначительно по сравнению с  $\text{RPq}=0,2$  В. Для метода изотопного разбавления определяющим фактором при выборе оптимального значения величины  $\text{RPq}$  является минимальное значение относительного СКО измерений изотопных отношений. Таким образом, оптимальным значением величины  $\text{RPq}$  было определено 0,3 В.

Для исследования влияния скорости потока аргона через распылитель варьировали скорость потока аргона от 0,6 до 1,0  $\text{дм}^3/\text{мин}$ . и проводили измерения интенсивности сигналов изотопов  $^{63}\text{Cu}$ ,  $^{65}\text{Cu}$ ,  $^{64}\text{Zn}$ ,  $^{66}\text{Zn}$ ,  $^{67}\text{Zn}$ ,  $^{68}\text{Zn}$ ,  $^{70}\text{Zn}$  в рабочем растворе пробы лиофилизированной сыворотки крови. Полученные результаты представлены на рис. 12.

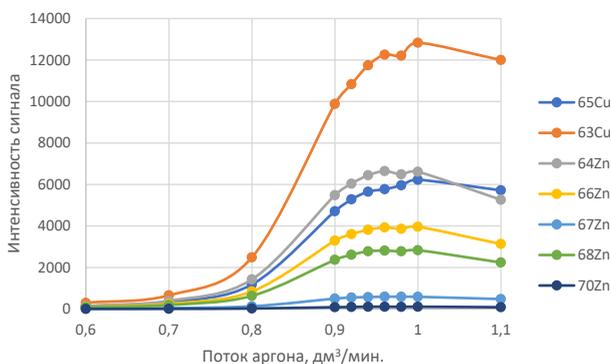


Рис. 12. Зависимость интенсивности сигнала изотопов  $^{63}\text{Cu}$ ,  $^{65}\text{Cu}$ ,  $^{64}\text{Zn}$ ,  $^{66}\text{Zn}$ ,  $^{67}\text{Zn}$ ,  $^{68}\text{Zn}$ ,  $^{70}\text{Zn}$  от потока аргона через распылитель

Fig. 12. The dependence of signal intensity of  $^{63}\text{Cu}$ ,  $^{65}\text{Cu}$ ,  $^{64}\text{Zn}$ ,  $^{66}\text{Zn}$ ,  $^{67}\text{Zn}$ ,  $^{68}\text{Zn}$ ,  $^{70}\text{Zn}$  isotopes on argon flow through the nebulizer

При различном потоке аргона также проведены измерения изотопных отношений  $^{65}\text{Cu}/^{63}\text{Cu}$ ,  $^{66}\text{Zn}/^{64}\text{Zn}$ ,  $^{67}\text{Zn}/^{64}\text{Zn}$ ,  $^{68}\text{Zn}/^{64}\text{Zn}$ ,  $^{70}\text{Zn}/^{64}\text{Zn}$  в рабочем растворе пробы лиофилизированной сыворотки крови. Результаты представлены на рис. 13.

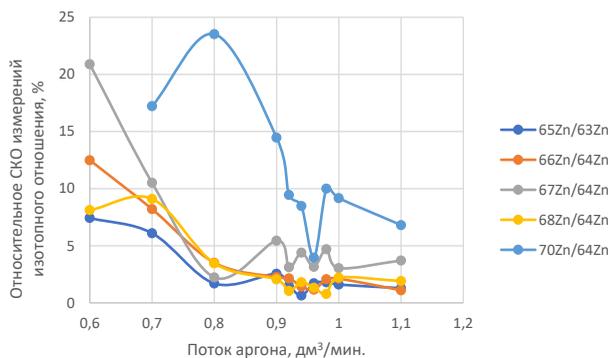


Рис. 13. Зависимость относительного СКО измерений изотопных отношений  $^{65}\text{Cu}/^{63}\text{Cu}$ ,  $^{66}\text{Zn}/^{64}\text{Zn}$ ,  $^{67}\text{Zn}/^{64}\text{Zn}$ ,  $^{68}\text{Zn}/^{64}\text{Zn}$ ,  $^{70}\text{Zn}/^{64}\text{Zn}$  от потока аргона через распылитель

Fig. 13. The dependence of relative mean squared error of measurements of  $^{65}\text{Cu}/^{63}\text{Cu}$ ,  $^{66}\text{Zn}/^{64}\text{Zn}$ ,  $^{67}\text{Zn}/^{64}\text{Zn}$ ,  $^{68}\text{Zn}/^{64}\text{Zn}$ ,  $^{70}\text{Zn}/^{64}\text{Zn}$  isotope ratios on argon flow through the nebulizer

Как видно из представленных на рис. 7 и 8 данных, оптимальным значением скорости потока аргона является (0,96–0,98)  $\text{дм}^3/\text{мин}$ . При этом значении наблюдается максимальная интенсивность сигнала от изотопов  $^{63}\text{Cu}$ ,  $^{65}\text{Cu}$ ,  $^{64}\text{Zn}$ ,  $^{66}\text{Zn}$ ,  $^{67}\text{Zn}$ ,  $^{68}\text{Zn}$ ,  $^{70}\text{Zn}$  и минимальное значение относительного СКО измерений изотопных отношений  $^{65}\text{Cu}/^{63}\text{Cu}$ ,  $^{66}\text{Zn}/^{64}\text{Zn}$ ,  $^{67}\text{Zn}/^{64}\text{Zn}$ ,  $^{68}\text{Zn}/^{64}\text{Zn}$ ,  $^{70}\text{Zn}/^{64}\text{Zn}$ .

Установленные оптимальные значения параметров масс-спектрометрических измерений массовой доли меди и цинка с применением DRC ячейки в лиофилизированной сыворотке крови представлены в табл. 5.

Таблица 5. Параметры измерений масс-спектрометра

Table 5. The measurement parameters of the mass spectrometer

Наименование параметра	Значение параметра
Мощность плазмы, Вт	1350
Скорость потока аргона через внешнюю трубку горелки, $\text{дм}^3/\text{мин}$	16
Скорость потока аргона через распылитель, $\text{дм}^3/\text{мин}$	от 0,96 до 0,98
Высокочастотное напряжение, приложенное к квадруполю ячейки (RPq), В	0,3
Разрешение, а. е. м.	от 0,7 до 0,8
Распылительная камера	Циклонная камера
Скорость потока аммиака в реакционную ячейку, $\text{см}^3/\text{мин}$	0,45

Для параметров: мощность плазмы, скорость потока аргона через внешнюю трубку горелки, в качестве оптимальных были приняты те значения, которые установлены производителем масс-спектрометра.

#### Коррекция эффекта дискриминации масс

Эффект дискриминации масс заключается в понижении чувствительности измерений при переходе от более тяжелых изотопов к более легким и выражается в смещении измеряемого изотопного отношения относительно его действительного значения. Кроме эффекта дискриминации масс смещение измеряемых изотопных отношений зависит от настройки масс-спектрометра [34, 35].

Для коррекции эффекта дискриминации масс использованы растворы:

1. Раствор стандартных образцов состава растворов меди (ГСО 10942–2017) и цинка (ГСО 11243–2018) с природным изотопным составом с массовой долей меди и цинка от  $6,0 \cdot 10^{-7}$  до  $3,0 \cdot 10^{-5}$ %. Изотопные отношения меди и цинка рассчитаны по данным природного изотопного состава элементов ИЮПАК [32] по выражению

$$R_{i\text{станд}} = \frac{A_i}{A_{\text{реф}}}, \quad (2)$$

где  $A_i$  – значение атомной доли  $i$ -го изотопа, указанные в данных ИЮПАК [32];

$A_{\text{реф}}$  – значение атомной доли референтного изотопа.

2. Растворы стандартных образцов состава растворов меди и цинка с эквимоллярным изотопным составом, представляющие собой смесь растворов стандартных образцов состава растворов меди и цинка с природным изотопным составом (ГСО 10942–2017, ГСО 11243–2018) и стандартных образцов изотопного состава растворов меди и цинка (ГСО 11931–2022, ГСО 11933–2022) (далее – смесь СО); количество смешиваемых растворов стандартных образцов рассчитано из основного уравнения измерения метода изотопного разбавления таким образом, чтобы полученные изотопные отношения для пар изотопов  $^{65}\text{Cu}/^{63}\text{Cu}$  и  $^{68}\text{Zn}/^{64}\text{Zn}$  были близки к 1 в полученной смеси.

3. Раствор стандартных образцов изотопного состава растворов меди ГСО 11931–2022 и цинка ГСО 11933–2022 с массовой долей меди и цинка от  $6,0 \cdot 10^{-7}$  до  $3,0 \cdot 10^{-5}$ %. Изотопные отношения меди и цинка рассчитаны по данным, приведенным в паспортах на СО, по выражению, аналогичному (2).

Корректирующие коэффициенты были установлены при проведении измерений приготовленных растворов и рассчитаны по формуле

$$K_i = \frac{R_{i\text{станд}}}{R_{i\text{изм}}} + K_{\text{bias}}, \quad (3)$$

где  $R_{i\text{станд}}$  – действительное значение  $i$ -го изотопного отношения, рассчитанное по выражению (2), для смеси СО  $R_{i\text{станд}}$  рассчитано по основному уравнению измерений метода ИР-МС-ИСП (1);

$R_{i\text{изм}}$  – измеренное значение  $i$ -го изотопного отношения;

$K_{\text{bias}}$  – коэффициенты, связанные с поправкой на оптимизацию параметров работы масс-спектрометра (в расчетах принимали  $K_{\text{bias}} = 0$  в связи с проведением оптимизации параметров работы масс-спектрометра).

Полученные значения коэффициентов коррекции из результатов измерений раствора стандартных образцов природного изотопного состава в дальнейшем применяли к измеренным значениям изотопных отношений в пробах. Значения коэффициента коррекции, полученного из результатов измерений смеси СО, применяли для коррекции смещения изотопных отношений, измеренных в пробах с добавкой. Значения коэффициента коррекции, полученного из результатов измерений раствора стандартных образцов изотопного состава, применяли для коррекции смещения изотопных отношений в холостой пробе с добавкой.

#### Проведение измерений

Общая схема проведения измерений методом изотопного разбавления представлена на рис. 14.

Для коррекции эффекта дискриминации масс последовательность измерений приготовленных растворов была построена следующим образом:

- 1) до и после измерений изотопных отношений в пробе, холостой пробе измеряли изотопные отношения в растворе стандартных образцов природного состава;
- 2) до и после измерений изотопных отношений в пробе с добавкой измеряли изотопные отношения в растворе смеси СО;
- 3) до и после измерений изотопных отношений в холостой пробе с добавкой измеряли изотопные отношения в растворе добавки.

Между пробами и растворами промывали систему ввода 1%-ным раствором азотной кислоты.

Последовательность измерений начинали с измерений изотопных отношений в растворах природного изотопного состава (раствор пробы, холостой пробы, раствор природного изотопного состава), затем измеряли изотопные отношения в эквимоллярных смесях (проба с добавкой, раствор эквимоллярного изотопного состава), далее в растворах с измененным (обогащенным)

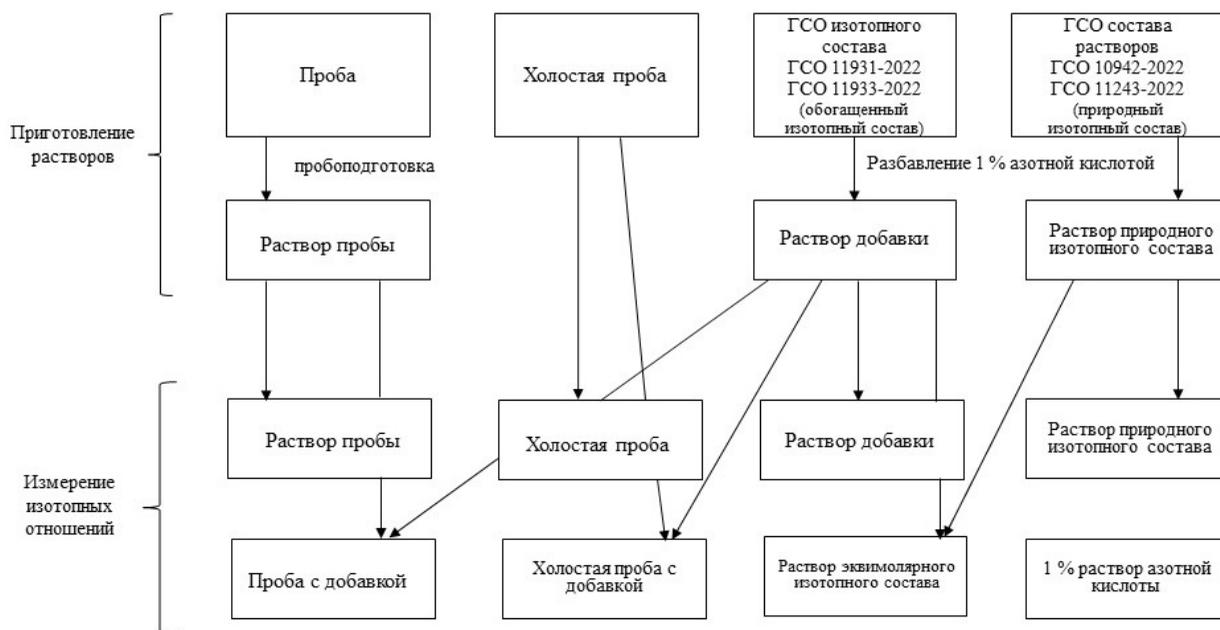


Рис. 14. Алгоритм процедуры измерений массовой доли и молярной концентрации меди и цинка в биологических материалах (матрицах)

Fig. 14. An algorithm for measuring the mass fraction and molar concentration of copper and zinc in biological materials (matrices)

изотопным составом (холостая проба с добавкой, раствор добавки).

Расчет массовой доли меди и цинка в лиофилизированной сыворотке крови, молярной концентрации меди и цинка в восстановленной сыворотке крови осуществляли с использованием выражения (1).

#### Оценивание показателей точности

Метрологические характеристики разработанной методики измерений установлены на основе алгоритмов, изложенных в РМГ 61–2010, ГОСТ 34100.3–2017/ISO/IEC Guide 98–3:2008. Для оценки случайной составляющей погрешности (неопределенности измерений, оцененной по типу А) использовали статистические данные, полученные при измерении массовой доли и молярной концентрации меди и цинка в образцах для оценивания (ОО).

Относительная суммарная стандартная неопределенность измерений ( $u_c$ ) представляет собой сумму относительных стандартных неопределенностей, оцененных по типу А ( $u_A$ ) и В ( $u_B$ )

$$u_c = \sqrt{u_A^2 + u_B^2}. \quad (4)$$

Относительная стандартная неопределенность типа А оценена на основании результатов измерений массовой доли и молярной концентрации меди и цинка в ОО,

полученных в условиях внутрилабораторной прецизионности: в разное время, разными операторами.

Относительная стандартная неопределенность типа В оценена на основании анализа уравнения измерений (1) по формуле

$$u_B = \frac{100}{\bar{X}_i} \cdot \sqrt{\sum_{\varepsilon=1}^m c_{\varepsilon}^2 \cdot u_{\varepsilon}^2}, \quad (5)$$

где  $c_{\varepsilon}$  – коэффициент чувствительности  $\varepsilon$ -ой составляющей неопределенности, определяемый из уравнения измерений массовой доли (молярной концентрации) элемента в пробе как частная производная функции по  $\varepsilon$ -ой составляющей;

$u_{\varepsilon}$  – стандартная неопределенность измерений  $\varepsilon$ -ой величины, входящей в уравнение;

$\bar{X}_i$  – среднее арифметическое значение массовой доли (молярной концентрации) элемента, % (мкмоль/дм<sup>3</sup>).

Стандартные неопределенности массовой доли элемента ( $u(X_{yi})$ ) в добавке рассчитаны из относительных расширенных неопределенностей аттестованных значений массовых долей, приведенных в паспортах стандартных образцов изотопного состава (ГСО 11931–2022, ГСО 11933–2022)

$$u(X_{yi}) = \frac{U_0 \cdot X_{yi}}{2 \cdot 100}, \quad (6)$$

где  $U_0$  – относительная расширенная неопределенность аттестованного значения массовой доли меди или цинка при  $k=2$  и  $P=0,95$ , %;

$X_{yi}$  – аттестованное значение массовой доли меди или цинка в стандартных образцах изотопного состава растворов, %.

Стандартные неопределенности взвешивания ( $u(m)$ ) рассчитаны из данных, приведенных в сертификатах калибровки применяемых весов.

Молярные массы меди и цинка в пробе и в добавке рассчитаны

$$M = \sum M_{ai} \cdot A_i, \quad (7)$$

где  $M_{ai}$  – молярная масса  $i$ -го изотопа, приведенная в [32], г/моль;

$A_i$  – атомная доля  $i$ -го изотопа, приведенная в [32] для природного изотопного состава или в паспорте стандартных образцов изотопного состава растворов меди и цинка (ГСО 11931–2022, ГСО 11933–2022).

Стандартная неопределенность молярной массы меди и цинка оценена

$$u(M) = \sqrt{\sum_{i=1}^n (A_i \cdot u(M_{ai}))^2 + \sum_{i=1}^n (M_{ai} \cdot u(A_i))^2}, \quad (8)$$

где  $u(M_{ai})$  – стандартная неопределенность молярной массы  $i$ -го изотопа, полученная из данных [32], г/моль;

$u(A_i)$  – стандартная неопределенность атомной доли  $i$ -го изотопа, полученная из паспорта стандартных образцов изотопного состава растворов меди и цинка или [32].

Данные об атомных массах изотопов элементов приведены в [32].

Стандартные неопределенности коэффициентов коррекции дискриминации масс рассчитаны

$$u(K_i) = \sqrt{\left(\frac{1}{R_{\text{иззм}}} \cdot u(R_{\text{станд}})\right)^2 + \left(-\frac{R_{\text{станд}}}{R_{\text{иззм}}^2} \cdot u(R_{\text{иззм}})\right)^2} + u(K_{\text{bias}}), \quad (9)$$

где  $u(R_{\text{станд}})$  – стандартные неопределенности изотопных отношений в стандартном образце состава растворов меди (природный изотопный состав), стандартном образце изотопного состава раствора меди (обогащенный изотопный состав), рассчитанные

$$u(R_{\text{станд}}) = \sqrt{\left(\frac{1}{A_{\text{реф}}} \cdot u(A_i)\right)^2 + \left(-\frac{A_i}{A_{\text{реф}}^2} \cdot u(A_{\text{реф}})\right)^2}, \quad (10)$$

где  $u(A_i)$  – стандартная неопределенность атомной доли  $i$ -го изотопа;

$u(A_{\text{реф}})$  – стандартная неопределенность атомной доли референтного изотопа, для меди –  $^{63}\text{Cu}$ , для цинка –  $^{64}\text{Zn}$ ;

$u(R_{\text{иззм}})$  – стандартные неопределенности измеренных изотопных отношений, представляющее собой стандартное отклонение среднего арифметического результатов измерений изотопного отношения

$$u(R_{\text{иззм}}) = \sqrt{\sum_{j=1}^2 \frac{(R_{\text{иззм}} - \overline{R_{\text{иззм}}})^2}{n \cdot (n-1)}}, \quad (11)$$

где  $u(K_{\text{bias}}) = 0,001$  – стандартная неопределенность поправки на оптимизацию параметров работы масс-спектрометра;  $j=2$  – параллельные определения  $i$ -го изотопного отношения.

Коэффициент разбавления пробы лиофилизированной сыворотки крови рассчитан в соответствии с процедурой пробоподготовки

$$K = \frac{m_{r,0}}{m_0} \cdot \frac{m_{r,1}}{m_1}, \quad (12)$$

где  $m_0$  – масса навески пробы для приготовления исходного раствора пробы, г;

$m_{r,0}$  – масса исходного раствора пробы, г;

$m_1$  – масса аликвоты раствора пробы, отобранной для разбавления, г;

$m_{r,1}$  – масса раствора пробы после разбавления, г.

Стандартная неопределенность коэффициента разбавления пробы лиофилизированной сыворотки крови была рассчитана

$$u(K) = \sqrt{\left(\frac{1}{m_0} \cdot \frac{m_{r,1}}{m_1} \cdot u(m_{r,0})\right)^2 + \left(-\frac{m_{r,0}}{m_0^2} \cdot \frac{m_{r,1}}{m_1} \cdot u(m_0)\right)^2 + \left(\frac{m_{r,0}}{m_0} \cdot \frac{1}{m_1} \cdot u(m_{r,1})\right)^2 + \left(-\frac{m_{r,0}}{m_1^2} \cdot \frac{m_{r,1}}{m_0} \cdot u(m_1)\right)^2}, \quad (13)$$

где  $u(m_{r,0})$ ,  $u(m_0)$ ,  $u(m_{r,1})$ ,  $u(m_1)$  – стандартные неопределенности взвешивания навески пробы и раствора пробы, г.

Коэффициент разбавления пробы восстановленной лиофилизированной сыворотки крови рассчитан в соответствии с процедурой пробоподготовки

$$K' = \frac{m_0}{V_0 \cdot M_{sti}} \cdot \frac{m_{r,1}}{m_1} \cdot 10^6, \quad (14)$$

где  $m_0$  – масса аликвоты раствора лиофилизированной сыворотки, отобранной для измерений, г;

$V_0$  – объем аликвоты восстановленной сыворотки, отобранной для измерений, см<sup>3</sup>;

$m_1$  – масса аликвоты раствора, взятая для разбавления, г;

$m_{r,1}$  – масса разбавленного раствора, г;

$M_{sti}$  – молярная масса меди или цинка в восстановленной сыворотке, г/моль.

Стандартная неопределенность коэффициента разбавления пробы восстановленной лиофилизированной сыворотки крови была рассчитана

$$u(K') = 10^6 \cdot \sqrt{\left(\frac{1}{V_0 \cdot M_{sti}} \cdot \frac{m_{r,1}}{m_1} \cdot u(m_0)\right)^2 + \left(\frac{m_0}{V_0^2 \cdot M_{sti}} \cdot \frac{m_{r,1}}{m_1} \cdot u(V_0)\right)^2 + \left(\frac{m_0}{V_0 \cdot M_{sti}} \cdot \frac{1}{m_1} \cdot u(m_{r,1})\right)^2 + \left(\frac{m_{r,1}}{m_1^2} \cdot \frac{m_0}{V_0 \cdot M_{sti}} \cdot u(m_1)\right)^2 + \left(\frac{m_{r,1}}{m_1} \cdot \frac{m_0}{V_0 \cdot M_{sti}^2} \cdot u(M_{sti})\right)^2}, \quad (15)$$

где  $u(V_0)$  – стандартные неопределенности измерений объема отобранной аликвоты, см<sup>3</sup>;

$u(M_{sti})$  – стандартная неопределенность молярной массы  $i$ -го элемента в пробе, рассчитанная по данным [32], г/моль.

Массовую долю (молярную концентрацию) элементов в холостой пробе рассчитывали на основании результатов измерений изотопных отношений в холостой пробе, холостой пробе с добавкой, используя основное уравнение измерений метода изотопного разбавления. Оценку неопределенности измерений массовой доли (молярной концентрации) в холостой пробе проводили на основании анализа уравнения измерений в соответствии с ГОСТ 34100.3–2017/ISO/IEC Guide 98–3:2008 [37]. Относительная стандартная неопределенность измерений массовой доли (молярной концентрации) элементов в холостой пробе составила 45% (при  $P=0,95$ ). Расширенная стандартная неопределенность измерений массовой доли (молярной концентрации) меди и цинка рассчитана по формуле

$$U = 2 \cdot u_c. \quad (16)$$

Относительная расширенная неопределенность измерений массовой доли меди и цинка в сыворотке крови рассчитана по формуле

$$U_0 = \frac{U}{X_i} \cdot 100. \quad (17)$$

Типичные бюджеты неопределенности измерений массовой доли меди и цинка в сыворотке крови представлены в табл. 6, 7.

В качестве метрологических характеристик ГПРМИ приняты максимальные из полученных значений, которые представлены в табл. 8.

#### Подтверждение наивысшей точности

Для подтверждения наивысшей точности разработанной ГПРМИ был проведен сравнительный анализ с аналогичными ГПРМИ иностранных государств,

Таблица 6. Бюджет неопределенности измерений массовой доли меди в сыворотке крови

Table 6. The uncertainty budget for measurements of the mass fraction of copper in blood serum

Источник		Величина	$u_c$	Единицы величины	$c_c$	$u_c \cdot c_c$	Вклад, %
Описание	Обозначение						
Повторяемость	$\bar{X}_{Cu}$	0,000975	$1,8 \cdot 10^{-5}$	%	1,000	$1,76 \cdot 10^{-5}$	27,0%
Массовая доля компонента в добавке	$X_{yCu}$	$2,12 \cdot 10^{-5}$	$4,1 \cdot 10^{-8}$	%	46,101	$1,90 \cdot 10^{-5}$	2,9%
Масса добавки в пробу	$m_{yCu}$	1,01105	$1,0 \cdot 10^{-4}$	г	$2,51 \cdot 10^{-6}$	$2,51 \cdot 10^{-10}$	0,0%

Окончание табл. 6  
 End of Table 6

Источник		Величина	$u_\varepsilon$	Единицы величины	$c_\varepsilon$	$u_\varepsilon \cdot c_\varepsilon$	Вклад, %
Описание	Обозначение						
Масса пробы	$m_x$	49,773	0,0001	г	$1,83 \cdot 10^{-9}$	$1,83 \cdot 10^{-13}$	0,0 %
Коррекция дискриминации масс для $R_{y65/63}$	$K_{y65/63}$	2,2492	0,0701	–	$-4,04 \cdot 10^{-8}$	$-2,84 \cdot 10^{-9}$	0,004 %
Измеренное отношение 65/63 в добавке	$R_{y65/63}$	135,104	0,6755	–	$7,20 \cdot 10^{-6}$	$4,86 \cdot 10^{-6}$	7,5 %
Коррекция дискриминации масс для $R_{b65/63}$	$K_{b65/63}$	0,8855	0,0063	–	-0,00202	$-1,27 \cdot 10^{-5}$	19,5 %
Измеренное отношение 65/63 в пробе с добавкой	$R_{b65/63}$	1,1082	0,0055	–	-0,00161	$-8,93 \cdot 10^{-6}$	13,7 %
Коррекция дискриминации масс для $R_{x65/63}$	$K_{x65/63}$	0,9193	0,0053	–	0,00088	$4,69 \cdot 10^{-6}$	7,2 %
Измеренное отношение 65/63 в пробе	$R_{x65/63}$	0,4844	0,0078	–	0,00167	$1,30 \cdot 10^{-5}$	20,0 %
Коррекция дискриминации масс для $R_{y63/63}$ в добавке	$K_{y63/63}$	1,0000	0	–	-0,00098	0	0,0 %
Измеренное отношение 63/63 в добавке	$R_{y63/63}$	1,0000	0	–	-0,00098	0	0,0 %
Коррекция дискриминации масс для $R_{x63/63}$ в пробе	$K_{x63/63}$	1,0000	0	–	0,00098	0	0,0 %
Измеренное отношение 63/63 в пробе	$R_{x63/63}$	1,0000	0	–	0,00098	0	0,0 %
Молярная масса компонента в пробе	$M_{SiCu}$	63,5460	0,068	г/моль	0,00002	$1,04 \cdot 10^{-6}$	1,6 %
Молярная масса компонента в добавке	$M_{yCu}$	64,9212	0,011	г/моль	-0,00002	$-1,69 \cdot 10^{-7}$	0,3 %
Массовая доля меди в холостой пробе	$X_{bICu}$	$5,96 \cdot 10^{-10}$	$2,7 \cdot 10^{-10}$	%	-865,44	$-2,36 \cdot 10^{-7}$	0,4 %
Коэффициент разбавления	$K$	865,437	0,287	–	-3,79	$-1,04 \cdot 10^{-9}$	0,0 %
Стандартная неопределенность типа А, $u_A$						$1,76 \cdot 10^{-5}$	
Стандартная неопределенность типа В, $u_B$						$2,14 \cdot 10^{-5}$	
Суммарная стандартная неопределенность, $u_C$						$2,77 \cdot 10^{-5}$	
<b>Расширенная неопределенность (<math>k=2 P=0,95</math>), <math>U</math>, %</b>						$5,54 \cdot 10^{-5}$	
<b>Относительная расширенная неопределенность (<math>k=2 P=0,95</math>), <math>U_0</math>, %</b>						5,68	

Таблица 7. Бюджет неопределенности измерений массовой доли цинка в сыворотке крови  
 Table 7. The uncertainty budget for measurements of the mass fraction of zinc in blood serum

Источник		Величина	$u_c$	Единицы величины	$c_c$	$u_c \cdot c_c$	Вклад, %
Описание	Обозначение						
Повторяемость	$\bar{X}_{Zn}$	0,000998	$1,8 \cdot 10^{-5}$	%	1,000	$1,80 \cdot 10^{-5}$	33,67 %
Массовая доля компонента в добавке	$X_{yZn}$	$1,89 \cdot 10^{-5}$	$4,3 \cdot 10^{-8}$	%	27,061	$1,15 \cdot 10^{-6}$	2,16 %
Масса добавки в пробу	$m_{yZn}$	1,0117	$6,0 \cdot 10^{-5}$	г	$5,05 \cdot 10^{-4}$	$3,03 \cdot 10^{-8}$	0,06 %
Масса пробы	$m_x$	49,773	0,000433	г	$-1,03 \cdot 10^{-5}$	$-4,45 \cdot 10^{-9}$	0,01 %
Коррекция дискриминации масс для $R_{y68/64}$	$K_{y68/64}$	2,1022	0,0403	–	$2,69 \cdot 10^{-6}$	$1,08 \cdot 10^{-7}$	0,20 %
Измеренное отношение 68/64 в добавке	$R_{y68/64}$	126,118	0,6306	–	$4,49 \cdot 10^{-8}$	$2,83 \cdot 10^{-8}$	0,05 %
Коррекция дискриминации масс для $R_{b68/64}$	$K_{b68/64}$	0,80821	0,00521	–	$-9,91 \cdot 10^{-4}$	$-5,17 \cdot 10^{-6}$	9,68 %
Измеренное отношение 68/64 в пробе с добавкой	$R_{b68/64}$	1,2474	0,0062	–	$-6,42 \cdot 10^{-4}$	$-4,01 \cdot 10^{-6}$	7,50 %
Коррекция дискриминации масс для $R_{x68/64}$	$K_{x68/64}$	0,8272	0,0160	–	$3,48 \cdot 10^{-4}$	$5,57 \cdot 10^{-6}$	10,44 %
Измеренное отношение 68/64 в пробе	$R_{x68/64}$	0,4391	0,0022	–	$6,56 \cdot 10^{-4}$	$1,44 \cdot 10^{-6}$	2,70 %
Коррекция дискриминации масс для $R_{y64/64}$ в добавке	$K_{y64/64}$	1,0000	0	–	$2,97 \cdot 10^{-6}$	0	0,00 %
Измеренное отношение 64/64 в добавке	$R_{y64/64}$	1,0000	0	–	$2,97 \cdot 10^{-6}$	0	0,00 %
Коррекция дискриминации масс для $R_{x66/64}$ в добавке	$K_{x66/64}$	1,1427	0,0384	–	$2,26 \cdot 10^{-6}$	$8,68 \cdot 10^{-8}$	0,16 %
Измеренное отношение 66/64 в добавке	$R_{y66/64}$	0,7625	0,0038	–	$3,39 \cdot 10^{-6}$	$1,29 \cdot 10^{-8}$	0,02 %
Коррекция дискриминации масс для $R_{y67/64}$ в добавке	$K_{y67/64}$	0,0093	0,0938	–	$1,24 \cdot 10^{-6}$	$1,16 \cdot 10^{-7}$	0,22 %
Измеренное отношение 67/64 в добавке	$R_{y67/64}$	0,4171	0,0021	–	$2,75 \cdot 10^{-8}$	$5,74 \cdot 10^{-11}$	0,00 %
Коррекция дискриминации масс для $R_{y70/64}$ в добавке	$K_{y70/64}$	0,5585	0,0426	–	$3,28 \cdot 10^{-7}$	$1,40 \cdot 10^{-8}$	0,03 %
Измеренное отношение 70/64 в добавке	$R_{y70/64}$	0,1104	0,0006	–	$1,66 \cdot 10^{-6}$	$9,15 \cdot 10^{-10}$	0,00 %
Коррекция дискриминации масс для $R_{x64/64}$ в пробе	$K_{x64/64}$	1,0000	0	–	$4,91 \cdot 10^{-4}$	0	0,00 %

Окончание табл. 7  
End of Table 7

Источник		Величина	$u_{\varepsilon}$	Единицы величины	$c_{\varepsilon}$	$u_{\varepsilon} \cdot c_{\varepsilon}$	Вклад, %
Описание	Обозначение						
Измеренное отношение 64/64 в пробе	$R_{x64/64}$	1,0000	0	–	$4,91 \cdot 10^{-4}$	0	0,00 %
Коррекция дискриминации масс для $R_{x66/64}$ в пробе	$K_{x66/64}$	0,9263	0,0304	–	$2,98 \cdot 10^{-4}$	$9,04 \cdot 10^{-6}$	16,93 %
Измеренное отношение 66/64 в пробе	$R_{x66/64}$	0,6066	0,0030	–	$4,55 \cdot 10^{-4}$	$1,38 \cdot 10^{-6}$	2,58 %
Коррекция дискриминации масс для $R_{x67/64}$ в пробе	$K_{x67/64}$	1,0517	0,0195	–	$4,41 \cdot 10^{-5}$	$8,62 \cdot 10^{-7}$	1,62 %
Измеренное отношение 67/64 в пробе	$R_{x67/64}$	0,0900	0,0004	–	$5,16 \cdot 10^{-4}$	$2,32 \cdot 10^{-7}$	0,43 %
Коррекция дискриминации масс для $R_{x70/64}$ в пробе	$K_{x70/64}$	2,2506	0,1035	–	$4,85 \cdot 10^{-6}$	$5,02 \cdot 10^{-7}$	0,94 %
Измеренное отношение 70/64 в пробе	$R_{x70/64}$	0,0099	0,000049	–	$4,85 \cdot 10^{-6}$	$2,40 \cdot 10^{-10}$	0,00 %
Молярная масса компонента в пробе	$M_{stZn}$	65,3778	0,460	г/моль	$7,82 \cdot 10^{-6}$	$3,60 \cdot 10^{-6}$	6,74 %
Молярная масса компонента в добавке	$M_{yZn}$	67,9000	0,021	г/моль	$-7,53 \cdot 10^{-6}$	$-1,61 \cdot 10^{-7}$	0,30 %
Массовая доля цинка в холостой пробе	$X_{blZn}$	$4,11 \cdot 10^{-9}$	$1,81 \cdot 10^{-9}$	%	$-8,65 \cdot 10^2$	$-1,57 \cdot 10^{-6}$	2,94 %
Коэффициент разбавления	$K$	865,4370	0,2873		$1,15 \cdot 10^{-6}$	$3,3 \cdot 10^{-7}$	0,62 %
Стандартная неопределенность типа А, $u_A$						$1,80 \cdot 10^{-5}$	
Стандартная неопределенность типа В, $u_B$						$1,33 \cdot 10^{-5}$	
Суммарная стандартная неопределенность, $u_C$						$2,24 \cdot 10^{-5}$	
<b>Расширенная неопределенность (<math>k=2 P=0,95</math>), <math>U</math>, %</b>						$4,47 \cdot 10^{-5}$	
<b>Относительная расширенная неопределенность (<math>k=2 P=0,95</math>), <math>U_0</math>, %</b>						4,48	

сведения о которых имеются в базе Объединенного комитета по прослеживаемости в лабораторной медицине (JCTLM). Зарубежные методики измерений концентрации меди и цинка в биологических объектах, внесенные в базу JCTLM, разработаны на основе метода нейтронно-активационного анализа, относительная расширенная неопределенность измерений по этим методикам составляет от 2 до 10 %. В табл. 9 представлены сведения о методиках, зарегистрированных в базе JCTLM.

Экспериментальным подтверждением наивысшей точности разработанной ГПРМИ являются результаты проведенных сличений КООМЕТ 849/RU/2021 «Пилотное сличение по определению содержания металлов в сыворотке крови». Обработка результатов сличений проведена в соответствии с документом COOMET R/GM/14:2006 «Рекомендация КООМЕТ. Руководство по оцениванию данных ключевых сличений КООМЕТ» согласно техническому протоколу КООМЕТ 849/RU/21. Проведенные

Таблица 8. Диапазон измерений, значения показателей точности  
Table 8. The measurement range, accuracy values

Объект измерений	Наименование измеряемой величины, единица величины	Диапазон измерений	Относительная суммарная стандартная неопределенность, $u_{c,l,0}$ , %	Относительная расширенная неопределенность при коэффициенте охвата $k=2$ и доверительной вероятности $P=0,95$ , $U_{l,0}$ , %
Лиофилизированная сыворотка крови человека, плодов коровы	Массовая доля меди, %	От $1 \cdot 10^{-6}$ до $5 \cdot 10^{-5}$ включительно	3,7	7,5
		Св. $5 \cdot 10^{-5}$ до $1,5 \cdot 10^{-3}$ включительно	3,4	6,9
	Массовая доля цинка, %	От $1 \cdot 10^{-6}$ до $5 \cdot 10^{-5}$ включительно	4,3	8,7
		Св. $5 \cdot 10^{-5}$ до $1,5 \cdot 10^{-3}$ включительно	4,4	8,8
Восстановленная сыворотка крови человека, плодов коровы	Молярная концентрация меди, мкмоль/дм <sup>3</sup>	От 2 до 20 включительно	4,1	8,3
	Молярная концентрация цинка, мкмоль/дм <sup>3</sup>	От 2 до 20 включительно	4,1	8,1

Таблица 9. Методики измерений, внесенные в базу Объединенного комитета по прослеживаемости в лабораторной медицине JCTLM

Table 9. Measurement methods included in the database of the Joint Committee on Traceability in Laboratory Medicine (JCTLM)

Методика, страна	Метод измерений	Диапазон измерений	Относительная расширенная неопределенность измерений, %	Регистрация в базе данных JCTLM
Radiochemical neutron activation analysis method for copper in blood serum (США) (Радиохимический нейтронно-активационный метод анализа меди в сыворотке крови)	Радиохимический нейтронно-активационный анализ	От 100 нг/г до неограниченного с разбавлением	От 3 % до 10 %	+
Radiochemical neutron activation analysis method for copper in whole blood (США) (Метод радиохимического нейтронно-активационного анализа меди в цельной крови)	Радиохимический нейтронно-активационный анализ	От 100 нг/г до неограниченного с разбавлением	От 3 % до 10 %	+
Instrumental neutron activation analysis method for zinc in blood serum (США) (Метод инструментального нейтронно-активационного анализа цинка в сыворотке крови)	Радиохимический нейтронно-активационный анализ	От 100 нг/г до неограниченного с разбавлением	От 2 % до 10 %	+

сличения показали, что результаты измерений, полученные по ГПРМИ, обладают наименьшей неопределенностью и хорошо согласуются с результатами остальных участников сличений.

Наивысшая точность результатов измерений, полученных с использованием ГПРМИ массовой доли и молярной концентрации меди, цинка в биологических материалах (матрицах), достигается и подтверждается за счет:

- использования в качестве метода измерений метода масс-спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой с изотопным разбавлением. Метод изотопного разбавления признан Консультативным комитетом по количеству вещества (CCQM) первичным и высокоточным по сравнению с другими методами измерений;

- применения высокотехнологичного оборудования, реализующего метод масс-спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой с изотопным разбавлением – масс-спектрометра с индуктивно-связанной плазмой NexION2000B из эталонной установки, входящей в состав Государственного первичного эталона единиц массовой (молярной, атомной) доли и массовой (молярной) концентрации компонентов в жидких и твердых веществах и материалов на основе кулонометрии ГЭТ 176-2019;

- использования стандартных образцов изотопного состава, а также справочных данных ИЮПАК для учета дрейфа выходного сигнала и расчета коэффициентов коррекции изотопных отношений, связанных с эффектом дискриминации масс;

- привлечения к работам по ГПРМИ высококвалифицированного персонала, имеющего высшее химическое образование, опыт и навыки работ в области аналитической химии и метрологии, опыт участия в международных ключевых сличениях.

## Заключение

Установление и контроль метрологических характеристик определения микроэлементов в биологических материалах является актуальной задачей в силу широкого применения этих измерений в медицинской лабораторной диагностике.

Наиболее удобным средством метрологического обеспечения сопоставимости и прослеживаемости результатов измерений в клинической медицине являются СО биологических материалов, для характеристики которых применяют высокоточные методики измерений. Учитывая отсутствие первичных референтных методик измерений меди и цинка в биологических материалах, а также стандартных образцов состава биологических

материалов с аттестованными характеристиками содержания меди и цинка, авторы поставили цель разработать и апробировать методику измерений содержания меди и цинка, основанную на методе ИР-МС-ИСП.

В ходе проведенного исследования определены оптимальные условия пробоподготовки, оценено влияние матричных элементов, выбраны оптимальные масс-спектрометрические условия измерений, учтен эффект дискриминации масс. Изучены источники неопределенности, оценен вклад каждого источника в бюджет неопределенности. При аттестации разработанной методики измерений определены метрологические характеристики: диапазон измерений массовой доли меди и цинка от  $1 \cdot 10^{-6}$  до  $1,5 \cdot 10^{-3}$  %, диапазон измерений молярной концентрации меди и цинка от 2 до 20 мкмоль/дм<sup>3</sup>, относительная расширенная неопределенность измерений массовой доли меди – (7,1–7,5)%, относительная расширенная неопределенность измерений массовой доли цинка – (8,9–9,2)%, относительная расширенная неопределенность измерений молярной концентрации меди – 8,8 %, относительная расширенная неопределенность измерений молярной концентрации цинка – 8,6 %.

Разработанная методика измерений утверждена в качестве Государственной первичной референтной методики измерений массовой доли и молярной концентрации меди и цинка в биологических материалах (матрицах) приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии (Росстандарт) от 26.10.2022 г. № 2693 и внесена в ФИФ ОЕИ.

Практическая значимость полученных результатов заключается в возможности применения разработанной методики для установления метрологических характеристик стандартных образцов состава сыворотки крови, контроля правильности результатов измерений, полученных с использованием других методик (методов) измерений аналогичных величин, выполнения высокоточных измерений массовых долей меди и цинка в сыворотке крови в спорных ситуациях.

**Благодарности:** Исследования выполнены в УНИИМ – филиале ФГУП «ВНИИМ им. Д. И. Менделеева» в рамках составной части опытно-конструкторской работы «Разработка эталонного комплекса измерения массового расхода криогенных жидкостей; комплекса государственных первичных референтных методик измерений; эталонных установок и стандартных образцов для метрологического обеспечения измерений в медицинской лабораторной диагностике; комплекса для метрологического обеспечения цифровых электрических

подстанций». Все измерения проводились с использованием оборудования УНИИМ – филиала ФГУП «ВНИИМ им. Д. И. Менделеева».

**Acknowledgments:** The studies were carried out at UNIIM – Affiliated Branch of the D. I. Mendeleev Institute for Metrology as part of the development work «Development of a reference complex for measuring the mass flow of cryogenic liquids; a set of state primary reference measurement procedures; reference installations and reference materials for metrological support of measurements in medical laboratory diagnostics; complex for metrological support of digital electrical substations». All measurements were carried out using the equipment of UNIIM – Affiliated Branch of the D. I. Mendeleev Institute for Metrology.

**Вклад соавторов:** Вострокнутова Е. В. – сбор литературных данных, разработка плана исследования, анализ экспериментальных данных, обработка результатов, расчет неопределенности результатов измерений, оформление текста методики, подготовка материалов для аттестации методики, написание чернового варианта статьи; Табатчикова Т. Н. – получение экспериментальных данных, проведение исследовательских работ; Мигаль П. В. – проведение расчетов неопределенности результатов измерений, проверка и редакция текста статьи; Лебедева Е. Л. – подготовка материалов для аттестации методики измерений, проверка и редакция текста статьи; Собина Е. П. – разработка концепции исследования, курирование, проверка и редакция текста статьи; Собина А. В. – сбор литературных данных, редакция текста статьи; Кузнецова М. Ф. – сбор литературных данных.

**Contribution of the authors:** Vostroknutova E. V. – collection of literature data, development of a research plan, analysis of experimental data, processing of results, calculation of the uncertainty of measurement results,

design of the methodology text, preparation of materials for certification of the methodology, writing a draft of the article; Tabatchikova T. N. – obtaining experimental data, conducting research; Migal P. V. – calculation of the uncertainty of measurement results, revision of the text; Lebedeva E. L. – preparation of materials for certification of measurement procedure, revision of the text; Sobina E. P. – development of the research concept, supervision, revision of the text; Sobina A. V. – collection of literary data, editing of the text; Kuznetsova M. F. – collection of literature data.

**Конфликт интересов:** Автор Е. П. Собина является членом редакционной коллегии журнала «Эталоны. Стандартные образцы», редактором RMMT 2022.

Материал статьи подготовлен на основе доклада, представленного на V Международной научной конференции «Стандартные образцы в измерениях и технологиях» (Екатеринбург, 13–16 сентября 2022 г.). Материал статьи допущен к публикации после доработки материалов тезисов доклада, оформления статьи и проведения процедуры рецензирования.

Переводная версия статьи на английском языке планируется к публикации в книге Sobina E. et al. (eds.). Reference Materials in Measurement and Technology. RMMT 2022. Switzerland: Springer, Cham.

**Conflict of interest:** The author E. P. Sobina is a member of the Editorial Board of the journal «Measurement Standards. Reference Materials» and the editor of RMMT 2022.

The authors declare no conflict of interest. The material of the article was prepared on the basis of the report presented at the V International Scientific Conference «Reference Materials in Measurement and Technology» (Yekaterinburg, September 13–16, 2022). A translated version of the article in English is planned for publication in the book Sobina E. Et al. (eds.). Reference Materials in Measurement and Technology. RMMT 2022. Switzerland: Springer, Cham.

## СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. *Turnlund J. R.* Human whole-body copper metabolism // *The American Journal of Clinical Nutrition*. 1998. Vol. 67. № 5. P. 960S–964S. <https://doi.org/10.1093/ajcn/67.5.960S>
2. Mitochondrial copper in human genetic disorders / N. M. Garza [et al.] // *Trends in Endocrinology and Metabolism*. 2023. Vol. 34, № 1. P. 21–33. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2022.11.001>
3. Biological applications of copper-containing materials / P. Wang [et al.] // *Bioactive Materials*. 2021. Vol. 6, № 4. P. 916–927. <https://doi.org/10.1016/j.bioactmat.2020.09.017>
4. Association between zinc and body composition: An integrative review / T. A. Cunha [et al.] // *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*. 2022. Vol. 71. P. 126940. <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2022.126940>
5. *Kanwar A., Sharma A.* A review on role of zinc as a potent immunity boosting agent // *Materials Today: Proceedings*. 2022. Vol. 68. № 4. P. 880–885. <https://doi.org/10.1016/j.matpr.2022.06.423>
6. *Nriagu J.* Zinc Deficiency in Human Health // *Encyclopedia of Environmental Health*. 2th ed. 2019. P. 489–499. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-409548-9.11433-2>
7. Роль микроэлементов в спортивном питании и безопасность металлохелатов / Н. Н. Каркищенко [и др.] // *Биомедицина*. 2013. № 3. С. 12–41.

8. *Камилова Н. М., Садыхов Н. М., Алиев Ч. С.* Диагностическое и прогностическое значение изучения влияния цинка, меди и селена на состояние здоровья человека // *Биомедицина*. 2016. № 4. С. 71–77.
9. Development and validation of an ICP-MS method and its application to determine multiple trace elements in small volumes of whole blood and plasma / E. M. Tanvir [et al.] // *Journal of Analytical Toxicology*. 2020. Vol. 44, № 9. P. 1036–1046. <https://doi.org/10.1093/jat/bkaa033>
10. Evaluation of metallic trace elements contents in some major raw foodstuffs in Burkina Faso and health risk assessment / B. S. R. Bazié1 [et al.] // *Scientific Reports*. 2022. Vol. 12, № 1. P. 4460. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-08470-z>
11. *Lau A. T. Y., Tan H. W., Xu Y. M.* Epigenetic effects of dietary trace elements // *Current Protocols in Pharmacology*. 2017. № 3. P. 232–241. <https://doi.org/10.1007/s40495-017-0098-x>
12. *Tabrez Sh., Khan, Malik A.* Microbial biofertilizers and micronutrient availability. The role of zinc in agriculture and human health. Switzerland: Springer, Cham, 2022. 461 p.
13. *Molenda M., Kolmas J.* The role of zinc in bone tissue health and regeneration—a review // *Biological Trace Element Research*. 2023. Published: 01 April 2023. <https://doi.org/10.1007/s12011-023-03631-1>
14. Zinc and its importance for human health: An integrative review / N. Roohani [et al.] // *Journal of Research in Medical Sciences*. 2013. Vol. 18, № 2. P. 144–157.
15. *Mandarano A. H., McGargill M. A.* Copper homeostasis is critical for T cell activation // *The Journal of Immunology*. 2022. Vol. 208. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.208.Supp.166.08>
16. The molecular mechanisms of copper metabolism and its roles in human diseases / J. Chen [et al.] // *Pflugers Arch – European Journal of Physiology*. 2020. Vol. 472. P. 1415–1429. <https://doi.org/10.1007/s00424-020-02412-2>
17. *Matouke M. M., Remawa A. A., Ndaghu N. N.* Copper, zinc, lead, cadmium contents and health hazard inference of consuming *Pseudotolithus senegalensis* (Valenciennes, 1833) from Usuma dam, Abuja, Nigeria // *Scientific African*. 2022. Vol. 17. P. e01354. <https://doi.org/10.1016/j.sciaf.2022.e01354>
18. Review of copper and copper alloys as immune and antibacterial element / Y.-g. Wang [et al.] // *Transactions of Nonferrous Metals Society of China*. 2022. Vol. 32. № 10. P. 3163–3181. [https://doi.org/10.1016/S1003-6326\(22\)66011-4](https://doi.org/10.1016/S1003-6326(22)66011-4)
19. *Трошина Е. А., Сениюшкина Е. С.* Роль цинка в процессах синтеза и метаболизма гормонов щитовидной железы // *Клиническая и экспериментальная тиреоидология*. 2020. Т. 16, № 3. С. 25–30. <https://doi.org/10.14341/ket12697>
20. *Налетов А. В., Мацынин А. Н., Мацынина М. А.* Обеспеченность цинком – важный показатель здоровья человека // *Health, Food & Biotechnology*. 2022. Т. 4, № 3. С. 12–18. <https://doi.org/10.36107/hfb.2022.i3.s147>
21. *Парахонский А. П.* Роль меди в организме и значение ее дисбаланса // *Естественно-гуманитарные исследования*. 2015. № 10, Вып. 4. С. 73–94.
22. *Ke. Q., Costa M., Kazantzis G.* Chapter 10 – Carcinogenicity of metal compounds // *Nordberg handbook on the toxicology of metals* / Gunnar F. N. [et al.] eds. Academic Press, 2007. P. 177–196. <https://doi.org/10.1016/B978-012369413-3/50065-3>
23. Спектральные методы оценки содержания макро- и микроэлементов в биологических средах человека в норме / И. Н. Андрусишина [и др.] // *Журнал Микроэлементы в медицине*. 2011. Т. 12, № 3–4. С. 35–42.
24. *Скиба Т. В., Цыганкова А. П., Борисова Н. С.* Прямое определение тяжелых металлов (Cu, Pb, Cd, Zn) в цельной крови и эякуляте быков методом инверсионной вольтамперометрии с использованием толстополеночных модифицированных графитовых электродов // *Аналитика Сибири и Дальнего Востока: материалы X Всероссийской научной конференции с международным участием, Барнаул, 12–17 сентября 2016 года*. Барнаул: Алтайский государственный университет, 2016. С. 86.
25. Rapid quantitative determination of metals in blood and liver by FAAS / A. Irnisi [et al.] // *Chemija*. 2005. Vol. 16, № 3–4. P. 29–33.
26. Determination of trace metal levels in the general population of Korea / H.-J. Kim [et al.] // *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2017. Vol. 14, № 7. P. 702. <https://doi.org/10.3390/ijerph14070702>
27. *Murphy K. E., Long S. E., Vocke R. D.* On the certification of cadmium at trace and ultratrace levels in standard reference materials using ID ICP-MS // *Analytical and Bioanalytical Chemistry*. 2007. Vol. 387, № 7. P. 2453–2461. <https://doi.org/10.1007/s00216-006-0880-9>
28. Development of isotope dilution cold vapor inductively coupled plasma mass spectrometry and its application to the certification of mercury in NIST standard reference materials / S. J. Christopher [et al.] // *Analytical Chemistry*. 2001. Vol. 73, № 10. P. 2190–2199. <https://doi.org/10.1021/ac0013002>
29. *Murphy K. E., Paulsen P. J.* The determination of lead in blood using isotope dilution inductively coupled plasma mass spectrometry // *Fresenius Journal of Analytical Chemistry*. 1995. Vol. 352. P. 203–208. <https://doi.org/10.1007/BF00322327>
30. Comparison of clinical methods with isotope dilution inductively coupled plasma mass spectrometry for the new standard reference material 955c lead in caprine blood / K. E. Murphy [et al.] // *Journal of Analytical Atomic Spectrometry*. 2009. Vol. 24. P. 1170–1178. <https://doi.org/10.1039/B903060C>
31. *Ellison S. L. R., Williams A.* (Eds). *Eurachem/CITAC Guide: Quantifying Uncertainty in Analytical Measurement*. 3th ed. 2012. URL: [www.eurachem.org](http://www.eurachem.org) (дата обращения: 22.04.2022).
32. *Atomic masses* // CIAAW of IUPAC. URL: <http://www.ciaaw.org/atomic-masses.htm> (дата обращения: 22.04.2022).
33. Создание эталонной установки на основе метода кулонометрии с контролируемым потенциалом в рамках совершенствования государственного первичного эталона ГЭТ 176 и ее измерительные возможности / В. М. Зыскин [и др.] // *Эталонные. Стандартные образцы*. 2016. № 2. С. 44–54. <https://doi.org/10.20915/2077-1177-2016-0-2-44-54>

34. Meija J., Mester Z. Paradigms in isotope dilution mass spectrometry for elemental speciation analysis // *Analytica chimica acta*. 2008. Vol. 607, № 2. P.115–125. <https://doi.org/10.1016/j.aca.2007.11.050>
35. Isotope dilution analysis for elemental speciation: a tutorial review / P. Rodríguez-Gonzalez [et al.] // *Spectrochimica Acta Part B: Atomic Spectroscopy*. 2005. Vol. 60, № 2. P. 151–207. <https://doi.org/10.1016/j.sab.2005.01.005>

## REFERENCES

1. Turnlund J. R. Human whole-body copper metabolism. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 1998;67(5):960S–964S. <https://doi.org/10.1093/ajcn/67.5.960S>
2. Garza N. M., Swaminathan A. B., Maremanda K. P., Zulkifli M., Gohil V. M. Mitochondrial copper in human genetic disorders. *Trends in Endocrinology and Metabolism*. 2023;34(1):21–33. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2022.11.001>
3. Wang P., Yuan Y., Xu Ke, Zhong H., Yang Y., Jin S. et al. Biological applications of copper-containing materials. *Bioactive Materials*. 2021;6(4):916–927. <https://doi.org/10.1016/j.bioactmat.2020.09.017>
4. Cunha T. A., Vermeulen-Serpa K. M., Grilo E. C., Leite-Lais L. Brandão-Neto, J., Vale S. H. L. Association between zinc and body composition: An integrative review. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*. 2022;71:126940. <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2022.126940>
5. Kanwar A., Sharma A. A review on role of zinc as a potent immunity boosting agent. *Materials Today: Proceedings*. 2022;68(4):880–885. <https://doi.org/10.1016/j.matpr.2022.06.423>
6. Nriagu J. Zinc deficiency in human health. In: *Encyclopedia of Environmental Health*. 2th ed. 2019. P. 489–499. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-409548-9.11433-2>
7. Karkisichenko N. N., Karkisichenko V. N., Lyublianskiy S. L., Kapanadze G. D., Shustov E. B. et. al. Role of microcells in the sports nutrition and safety of metalchelates. *Journal Biomed*. 2013;1(2):12–41. (In Russ.).
8. Kamilova N. M., Sadyhov N. M., Aliev Ch. S. Diagnostic and prognostic significance of studying the effect of zinc, copper and selenium on the state of human health. *Biomedicina*. 2016;(4):71–77.
9. Tanvir E. M., Whitfield K. M., Ng J. C., Shaw P. N. Development and validation of an ICP-MS method and its application to determine multiple trace elements in small volumes of whole blood and plasma. *Journal of Analytical Toxicology*. 2020;44(9):1036–1046. <https://doi.org/10.1093/jat/bkaa033>
10. Bazié1 B. S. R., Compaoré M. K. A., Bandé M., Kpoda S. D., Méda N.-So-B. R., Kangambega T. M. O. Evaluation of metallic trace elements contents in some major raw foodstuffs in Burkina Faso and health risk assessment. *Scientific Reports*. 2022;12(1):4460. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-08470-z>
11. Lau A. T. Y., Tan H. W., Xu Y. M. Epigenetic effects of dietary trace elements. *Current Protocols in Pharmacology*. 2017;(3):232–241. <https://doi.org/10.1007/s40495-017-0098-x>
12. Tabrez Sh., Khan, Malik A. Microbial biofertilizers and micronutrient availability. The role of zinc in agriculture and human health. Switzerland: Springer, Cham; 2022. 461 p.
13. Molenda M., Kolmas J. The role of zinc in bone tissue health and regeneration-a review. *Biological Trace Element Research*. 2023. Published: 01 April 2023. <https://doi.org/10.1007/s12011-023-03631-1>
14. Roohani N., Hurrell R., Kelishadi R., Schulin R. Zinc and its importance for human health: An integrative review. *Journal of Research in Medical Sciences*. 2013;18(2):144–157.
15. Mandarano A. H., McGargill M. A. Copper homeostasis is critical for T cell activation. *The Journal of Immunology*. 2022;208. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.208.Supp.166.08>
16. Chen J., Jiang Y., Shi H., Peng Y., Fan X. et al. The molecular mechanisms of copper metabolism and its roles in human diseases. *Pflügers Arch – European Journal of Physiology*. 2020;472:1415–1429. <https://doi.org/10.1007/s00424-020-02412-2>
17. Matouke M. M., Remawa A. A., Ndaghu N. N. Copper, zinc, lead, cadmium contents and health hazard inference of consuming *Pseudotolithus senegalensis* (Valenciennes, 1833) from Usuma dam, Abuja, Nigeria. *Scientific African*. 2022;17: e01354. <https://doi.org/10.1016/j.sciaf.2022.e01354>
18. Wang Y.-g., Li H.-y., Yuan X.-y., Jiang Y.-b., Xiao Z.-a., Li Z. Review of copper and copper alloys as immune and antibacterial element. *Transactions of Nonferrous Metals Society of China*. 2022;32(10):3163–3181. [https://doi.org/10.1016/S1003-6326\(22\)66011-4](https://doi.org/10.1016/S1003-6326(22)66011-4)
19. Senyushkina E. S., Troshina E. A. The role of zinc in the synthesis and metabolism of thyroid hormones. *Clinical and experimental thyroidology*. 2020;16(3):25–30. (In Russ.). <https://doi.org/10.14341/ket12697>
20. Nalyotov A. V., Matsynin A. N., Matsynina M. A. Zinc availability is an important indicator of human health. *Health, Food & Biotechnology*. 2022;4(3):12–18. (In Russ.). <https://doi.org/10.36107/hfb.2022.i3.s147>
21. Parakhonsky A. P. The role of copper in the body and the importance of its imbalance. *Natural-Humanitarian Studies*. 2015;10(4):73–94. (In Russ.).
22. Ke. Q., Costa M., Kazantzis G. Chapter 10 – Carcinogenicity of metal compounds. In: Gunnar F. N. et. al eds. *Nordberg handbook on the toxicology of metals*. Academic Press; 2007. pp. 177–196. <https://doi.org/10.1016/B978-012369413-3/50065-3>
23. Andrusishina I. N., Lampeka E. G., Golub I. A., Ermakova O. V., Straub O. V., Ermakova O. V. Spectral methods for assessing the content of macro- and microelements in human biological media in the norm. *Trace Elements in Medicine (Moscow)*. 2011;12(3–4):35–42. (In Russ.).

24. Skiba T. V., Tsygankova A. R., Borisova N. S. Direct determination of heavy metals (Cu, Pb, Cd, Zn) in whole blood and ejaculate of bulls by stripping voltammetry using thick-film modified graphite electrodes. In: Analytics of Siberia and Far East: Proceedings of the X<sup>th</sup> All-Russian Scientific Conference with International Participation, 12–17 September 2016, Barnaul, Russia. Barnaul: Altai State University; 2016. pp. 86. (In Russ.).
25. Irnius A., Speičienė D., Pajėnikovskytė K., Tautkus S., Kazlauskas R., Kareiva A. Rapid quantitative determination of metals in blood and liver by FAAS. *Chemija*. 2005;16(3–4):29–33.
26. Kim H.-J., Lim H.-S., Lee K.-R., Choi M.-H., Kang N. M., Lee Ch. H. et al. Determination of trace metal levels in the general population of Korea. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2017;14(7):702. <https://doi.org/10.3390/ijerph14070702>
27. Murphy K. E., Long S. E., Vocke R. D. On the certification of cadmium at trace and ultratrace levels in standard reference materials using ID ICP-MS. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*. 2007;387(7):2453–2461. <https://doi.org/10.1007/s00216-006-0880-9>
28. Christopher S. J., Long S. E., Rearick M. S., Fassett J. D. Development of isotope dilution cold vapor inductively coupled plasma mass spectrometry and its application to the certification of mercury in NIST standard reference materials. *Analytical Chemistry*. 2001;73(10):2190–2199. <https://doi.org/10.1021/ac0013002>
29. Murphy K. E., Paulsen P. J. The determination of lead in blood using isotope dilution inductively coupled plasma mass spectrometry. *Fresenius Journal of Analytical Chemistry*. 1995;352:203–208. <https://doi.org/10.1007/BF00322327>
30. Murphy K. E., Guthrie W. F., Vetter T. W., Turk G. C., Palmer Ch. D., Lewis M. E. et al. Comparison of clinical methods with isotope dilution inductively coupled plasma mass spectrometry for the new standard reference material 955c lead in caprine blood. *Journal of Analytical Atomic Spectrometry*. 2009;24:1170–1178. <https://doi.org/10.1039/B903060C>
31. Ellison S. L. R., Williams A. (Eds). Eurachem/CITAC Guide: Quantifying Uncertainty in Analytical Measurement. 3th ed. 2012. Available from: [www.eurachem.org](http://www.eurachem.org) [Accessed: 22 April 2022]. (In Russ.).
32. Atomic masses. In: CIAAW of IUPAC. Available from: <http://www.ciaaw.org/atomic-masses.htm> [Accessed: 22 April 2022]. (In Russ.).
33. Zyskin V. M., Shimolin A. I., Sobina A. V., Terentiev G. I. Bating a reference installation based on controlled-potential coulometry metod in the frame of improving the state primary standard GET 176 and its measurement capabilities. *Measurement Standards. Reference Materials*. 2016;(2):44–54. (In Russ.). <https://doi.org/10.20915/2077-1177-2016-0-2-44-54>
34. Meija J., Mester Z. Paradigms in isotope dilution mass spectrometry for elemental speciation analysis. *Analytica chimica acta*. 2008;607(2):115–125. <https://doi.org/10.1016/j.aca.2007.11.050>
35. Rodríguez-González P., Marchante-Gayón J. M., Alonso J. I. G., Sanz-Medel A. Isotope dilution analysis for elemental speciation: a tutorial review. *Spectrochimica Acta Part B: Atomic Spectroscopy*. 2005;60(2):151–207. <https://doi.org/10.1016/j.sab.2005.01.005>

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

COOMET R/GM/14:2006 Руководство по оцениванию данных ключевых сличений KOOMET // COOMET.

URL: [https://www.coomet.net/fileadmin/user\\_files/DOCUMENTS/PUBLICATIONS/Recommendations/R\\_14/Recommendation\\_R\\_GM\\_14\\_2016\\_Ru.pdf](https://www.coomet.net/fileadmin/user_files/DOCUMENTS/PUBLICATIONS/Recommendations/R_14/Recommendation_R_GM_14_2016_Ru.pdf) (дата обращения: 22.04.2022).

JCTLM Database: higher-order reference materials, methods and services // JCTLM Accurate results for patient care.

URL: <https://www.jctlmdb.org/#/app/search> (дата обращения: 22.04.2022).

ГОСТ 34100.3–2017/ISO/IEC Guide 98–3:2008 Неопределенность измерения. Часть 3. Руководство по выражению неопределенности измерения = Uncertainty of measurement. Part 3. Guide to the expression of uncertainty in measurement. М.: Стандартинформ, 2018. С. 112.

РМГ 61–2010 Государственная система обеспечения единства измерений. Показатели точности, правильности, прецизионности методик количественного химического анализа. Методы оценки = State system for ensuring the uniformity of measurements. Accuracy, trueness and precision measures of the procedures for quantitative chemical analysis. Methods of evaluation. М.: Стандартинформ, 2013. 61 с.

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

**Вострокнудова Елена Владимировна** – заместитель заведующего лабораторией метрологического обеспечения nanoиндустрии, спектральных методов анализа и стандартных образцов УНИИМ – филиал ФГУП «ВНИИМ им. Д. И. Менделеева» Россия, 620075, г. Екатеринбург, ул. Красноармейская, 4  
e-mail: [VostroknutovaEV@uniim.ru](mailto:VostroknutovaEV@uniim.ru)  
<https://orcid.org/0000-0003-4336-4800>

#### INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

**Elena V. Vostroknutova** – Deputy Head of the Laboratory for Metrological Assurance of Nano Industry, Spectral Methods of Analysis and Reference Materials, UNIIM – Affiliated Branch of the D. I. Mendeleev Institute for Metrology  
4 Krasnoarmeyskaya str., Yekaterinburg, 620075, Russia  
e-mail: [VostroknutovaEV@uniim.ru](mailto:VostroknutovaEV@uniim.ru)  
<https://orcid.org/0000-0003-4336-4800>

**Табатчикова Татьяна Николаевна** – ведущий инженер лаборатории метрологического обеспечения nanoиндустрии, спектральных методов анализа и стандартных образцов УНИИМ – филиал ФГУП «ВНИИМ им. Д. И. Менделеева»  
Россия, 620075, г. Екатеринбург, ул. Красноармейская, 4  
e-mail: ttab@uniim.ru

**Мигаль Павел Вячеславович** – канд. техн. наук, заместитель директора филиала по науке УНИИМ – филиала ФГУП «ВНИИМ им. Д. И. Менделеева», заведующий лабораторией математического моделирования измерительных процессов и систем  
620075, Россия, г. Екатеринбург, ул. Красноармейская, 4  
e-mail: mig@uniim.ru  
<https://orcid.org/0000-0003-1951-9868>

**Лебедева Елена Леонидовна** – канд. хим. наук, научный сотрудник лаборатории метрологического обеспечения nanoиндустрии, спектральных методов анализа и стандартных образцов УНИИМ – филиала ФГУП «ВНИИМ им. Д. И. Менделеева»  
620075, Россия, г. Екатеринбург, ул. Красноармейская, 4  
e-mail: LebedevaEL@uniim.ru  
<https://orcid.org/0000-0002-7942-0600>

**Собина Егор Павлович** – д-р техн. наук, директор УНИИМ – филиала ФГУП «ВНИИМ им. Д. И. Менделеева», заведующий лабораторией метрологического обеспечения nanoиндустрии, спектральных методов анализа и стандартных образцов, член-корреспондент Метрологической академии  
620075, Россия, г. Екатеринбург, ул. Красноармейская, 4  
e-mail: 251@uniim.ru  
<https://orcid.org/0000-0001-8489-2437>

**Собина Алена Вячеславовна** – канд. техн. наук, заведующий лабораторией физических и химических методов метрологической аттестации стандартных образцов УНИИМ – филиала ФГУП «ВНИИМ им. Д. И. Менделеева»  
620075, Россия, г. Екатеринбург, ул. Красноармейская, 4  
e-mail: sobinaav@uniim.ru  
<https://orcid.org/0000-0002-5873-7326>

**Кузнецова Марина Федоровна** – заместитель заведующего лаборатории физических и химических методов метрологической аттестации стандартных образцов  
Россия, 620075, г. Екатеринбург, ул. Красноармейская, 4  
e-mail: kmf@uniim.ru

**Tatiana N. Tabatchikova** – Leading Engineer of the Laboratory for Metrological Assurance of Nano Industry, Spectral Methods of Analysis and Reference Materials, UNIIM – Affiliated Branch of the D. I. Mendeleev Institute for Metrology  
4 Krasnoarmeyskaya str., Yekaterinburg, 620075, Russia  
e-mail: ttab@uniim.ru

**Pavel V. Migal** – Cand. Sci. (Eng.), Deputy Director of the Branch for Science, UNIIM – Affiliated Branch of the D. I. Mendeleev Institute for Metrology, Head of the Laboratory for Mathematical Modeling of Measuring Processes and Systems  
4 Krasnoarmeyskaya str., Yekaterinburg, 620075, Russia  
e-mail: mig@uniim.ru  
<https://orcid.org/0000-0003-1951-9868>

**Elena L. Lebedeva** – Cand. Sci. (Chem.), Researcher of the Laboratory for Metrological Assurance of Nano Industry, Spectral Methods of Analysis and Reference Materials, UNIIM – Affiliated Branch of the D. I. Mendeleev Institute for Metrology  
4 Krasnoarmeyskaya str., Yekaterinburg, 620075, Russia  
e-mail: LebedevaEL@uniim.ru  
<https://orcid.org/0000-0002-7942-0600>

**Egor P. Sobina** – Dr. Sci. (Eng.), Director, UNIIM – Affiliated Branch of the D. I. Mendeleev Institute for Metrology, Head of the Laboratory for Metrological Assurance of Nano Industry, Spectral Methods of Analysis and Reference Materials  
4 Krasnoarmeyskaya str., Yekaterinburg, 620075, Russia  
e-mail: sobina\_egor@uniim.ru  
<https://orcid.org/0000-0001-8489-2437>

**Alena V. Sobina** – Cand. Sci. (Eng.), Head of the Laboratory of Physical and Chemical Methods for Metrological Certification of Reference Materials, UNIIM – Affiliated Branch of the D. I. Mendeleev Institute for Metrology  
4 Krasnoarmeyskaya str., Yekaterinburg, 620075, Russia  
e-mail: sobinaav@uniim.ru  
<https://orcid.org/0000-0002-5873-7326>

**Marina F. Kuznetsova** – Deputy Head of the Laboratory of Physical and Chemical Methods for Metrological Certification of Reference Materials, UNIIM – Affiliated Branch of the D. I. Mendeleev Institute for Metrology  
4 Krasnoarmeyskaya str., Yekaterinburg, 620075, Russia  
e-mail: kmf@uniim.ru

