



## МЕТОДИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ И ПРАКТИЧЕСКОЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ОПРЕДЕЛЕНИЯ АЛЮМИНИЯ В КРОВИ И МОЧЕ МЕТОДОМ МАСС-СПЕКТРОМЕТРИИ С ИНДУКТИВНО СВЯЗАННОЙ ПЛАЗМОЙ

Т.С. Уланова<sup>1</sup>, Г.А. Вейхман<sup>2</sup>, А.В. Недошитова<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup>Пермская государственная фармацевтическая академия, Россия, 614081, г. Пермь, ул. Полевая, 2

*Оценка риска неблагоприятного воздействия токсичных соединений на здоровье населения является в настоящее время актуальным и высоковостребованным направлением в современных гигиенических исследованиях. В перечень контролируемых в биосредах токсичных элементов (ртуть, свинец, кадмий, мышьяк) входит алюминий (2-й класс опасности) как один из самых распространенных элементов в природе и наиболее часто встречающийся в выбросах алюминиевых, горнорудных, лакокрасочных и других производств.*

*Разработана методика определения массовых концентраций алюминия в крови и моче методом масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой (ФР.1.31.2017.27357), позволяющая определять содержание алюминия в крови в диапазоне от 20 до 200 мкг/л с точностью 31,0 %; в диапазоне 200–700 мкг/л с точностью 23,0 % и в моче в диапазоне от 0,1 до 10 мкг/л с точностью 30,0 %; в диапазоне 10–1000 мкг/л с точностью 23,0 %.*

*Проанализировано 192 пробы крови и мочи детей (n = 96) и 106 проб взрослых (n = 54), проживающих в Восточной Сибири в зоне экспозиции крупного металлургического предприятия по производству алюминия. Среднее арифметическое содержание алюминия в крови детей и взрослых составляет 21 мкг/л, в моче – 32 и 21 мкг/л соответственно. Приведена сравнительная оценка содержания алюминия в крови и моче жителей РФ с референтными концентрациями, используемыми в странах Европы и США при проведении национальных программ по биомониторингу человека.*

**Ключевые слова:** алюминий, кровь, моча, дети, взрослые, масс-спектрометрия с индуктивно связанной плазмой, референтные концентрации, реакционная/столкновительная ячейка.

Одной из приоритетных задач российской экономики является интенсификация промышленного производства, освоение новых промышленных технологий, что зачастую приводит к загрязнению окружающей среды и способствует негативному влиянию на здоровье населения. Одним из объективных, достоверных и доказательных методов установления негативного воздействия является определение химических соединений и элементов в биологических средах человека.

Алюминий является одним из токсичных и наиболее распространенных металлов в природе, на долю которого приходится 8,8 % массы земной коры [1–6]. Алюминий является одним из основных металлов, содержащихся в выбросах металлургических предприятий, в том числе в городах, включен-

ных в список приоритетных в рамках федерального проекта «Чистый воздух». Токсичность алюминия связана с его антагонизмом по отношению к кальцию и магнию, а также способностью легко образовывать соединения с белками и накапливаться в почках, костной и нервной тканях [1–3]. Алюминий входит в перечень элементов, уровень которых подлежит контролю в крови и моче наряду с такими токсичными элементами, как ртуть, свинец, кадмий и мышьяк [1]. Соединения алюминия относятся ко 2-му классу опасности<sup>1</sup>.

В практике элементного анализа биологических жидкостей находят применение практически все спектральные методы с различными вариантами пробоподготовки, как правило, отличающиеся чувствительностью и селективностью [4, 5, 7, 8–25].

© Уланова Т.С., Вейхман Г.А., Недошитова А.В., 2019

**Уланова Татьяна Сергеевна** – доктор биологических наук, заведующий отделом химико-аналитических методов исследования (e-mail: ulanova@fcrisk.ru; тел.: 8 (342) 233-10-37; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9238-5598>).

**Вейхман Галина Ахметовна** – кандидат фармацевтических наук, старший преподаватель кафедры общей и органической химии (e-mail: veikhman\_ga@mail.ru; тел.: 8 (342) 233-10-37; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8490-7624>).

**Недошитова Анна Владимировна** – научный сотрудник лаборатории методов элементного анализа (e-mail: nav@fcrisk.ru; тел.: 8 (342) 233-10-37; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6514-7239>).

<sup>1</sup> Р 2.1.10.1920-04. Руководство по оценке риска для здоровья населения при воздействии химических веществ, загрязняющих окружающую среду. – М.: ФЦ Госсанэпиднадзора Минздрава России, 2004. – 143 с.

Наиболее часто используются методы атомно-абсорбционной спектроскопии с электротермической атомизацией (ААС-ЭТА, GFAAS), атомно-эмиссионной спектроскопии с индуктивно связанной плазмой (ИСП-АЭС, ICP-AES)<sup>2</sup> и масс-спектрометрия с индуктивно связанной плазмой (ИСП-МС, ICP-MS)<sup>3</sup>. В настоящее время наиболее эффективным методом анализа является масс-спектрометрия высокого разрешения или с использованием динамических реакционных ячеек (DRC). Преимущества метода ICP-MS – многоэлементность, низкие пределы обнаружения, малое время анализа, малый объем анализируемых проб. Метод GFAAS не уступает по чувствительности методу ICP-MS при анализе биосред, но, являясь моноэлементным методом, используется как альтернативный для определения ряда элементов, в том числе и для алюминия, бериллия, хрома, таллия [8, 9].

Определение алюминия в биологических средах методом ИСП-МС осуществляется с предварительным разложением пробы и без него. Известно, что некорректное проведение стадии разложения пробы может сделать бессмысленным использование высокоточных методов [7]. Кроме того, рекомендованная микроволновая минерализация не решает проблему загрязнения пробы при добавлении сопутствующих реагентов, хотя, несомненно, ускоряет процесс разложения. Более привлекателен анализ без минерализации проб, что исключает загрязнение, минимизирует потери и сокращает время анализа. Как правило, кровь разбавляется в 10–50 раз водными растворами «Тритона X-100», 1-бутанола, ЭДТА, NH<sub>3</sub> или азотной кислоты, а сыворотка и моча в 2–10 раз раствором азотной кислоты, тем самым не исключается дополнительное загрязнение пробы [7]. Несмотря на большое число публикаций, практически все авторы указывают на сложности определения алюминия, часто не комментируя полученные результаты [9, 21, 23].

Для количественного определения 12 химических элементов в биосредах (кровь, моча) методом масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой нами разработаны методические указания МУК 4.1.3230-14<sup>4</sup>. Методика определения 12 элементов в крови запатентована<sup>5</sup>. Вместе с тем в связи с особенностями определения, связанными с отбором проб, загрязнением проб при хранении, высоким содержа-

нием алюминия в воде, реактивах, алюминий не вошел в этот перечень.

**Цель работы** заключалась в разработке современной, высокочувствительной методики количественного определения алюминия в крови и моче методом масс-спектрометрии с индуктивно связанной аргоновой плазмой для использования в клинических лабораториях с целью диагностики, лечения и профилактики нарушений здоровья человека, связанных с негативным воздействием опасных химических факторов и оценки риска здоровью населения.

**Материалы и методы.** При использовании метода ИСП-МС для получения количественных результатов требуется предварительная подготовка биоматериала для устранения матричного эффекта и полиатомных интерференций, обусловленных присутствием в плазме не только ионов определяемых элементов, но и большого количества ионов аргона, водорода, кислорода и др. [26, 27]. Основной изотоп алюминия <sup>27</sup>Al имеет спектральные наложения <sup>12</sup>C<sup>15</sup>N<sup>+</sup>, <sup>13</sup>C<sup>14</sup>N<sup>+</sup>, <sup>12</sup>C<sup>14</sup>NH<sup>+</sup>, <sup>12</sup>C<sub>2</sub>H<sub>3</sub><sup>+</sup> [28, 29]. Использование ранее разработанной методики определения 12 элементов в крови и моче не привело к ожидаемому результату. Высокое содержание алюминия в воде, даже высокой очистки, вклад вносимых реагентов (азотная кислота, перекись водорода), растворов элементов внутреннего сравнения, посуды приводили к высоким значениям холостой пробы, уровень которой зачастую превышал таковой в анализируемой пробе. Очевидно, что для определения алюминия в крови и моче требуются специфические условия нивелировки спектральных и неспектральных (матричных) помех: условия отбора и хранения проб, особо чистые реактивы и вода, степень разведения пробы, условия подготовки проб к анализу, варианты приготовления градуировочных растворов, выбор элементов внутреннего сравнения (ВС) и т.д.

Количественное определение алюминия в крови и моче осуществлялось на квадрупольном масс-спектрометре с индуктивно связанной плазмой Agilent 7500cx (Agilent Technologies, USA) с октопольной реакционно/столкновительной ячейкой (ORS). Мощность генератора плазмы 1400 Вт. Введение проб выполнялось через двухканальную распылительную камеру при температуре 2,0 °С. Диаметр инжекторной трубки плазменной горелки масс-спектрометра составлял 2,5 мм. Скорость подачи об-

<sup>2</sup> МУК 4.1.1482-03. Определение содержания химических элементов в диагностируемых биосубстратах, поливитаминных препаратах с микроэлементами, биологически активных добавках к пище и сырье для их изготовления методом атомной эмиссионной спектроскопии с индуктивно связанной аргоновой плазмой. – М., 2003. – 28 с.

<sup>3</sup> МУК 4.1.1483-03. Определение содержания химических элементов в диагностируемых биосубстратах, препаратах и биологически активных добавках методом масс-спектрометрии с индуктивно связанной аргоновой плазмой. – М., 2003. – 36 с.

<sup>4</sup> МУК 4.1.3230-14. Измерение массовых концентраций химических элементов в биосредах (кровь, моча) методом масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой. – М., 2014. – 32 с.

<sup>5</sup> Способ определения содержания кадмия, свинца, мышьяка, хрома, никеля, меди, цинка, марганца, ванадия, стронция, селена, таллия в крови методом масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой: патент 2585369 RU; 2015 / Н.В. Зайцева, Т.С. Уланова, Г.А. Вейхман, Е.В. Стенно, О.В. Гилева, А.В. Недошитова, М.А. Баканина. – М., 2015.

разца в распылительную камеру составляла 0,4 мл/мин. Для горения плазмы использовался жидкий аргон высокой чистоты – 99,998 % (ТУ-2114-005-00204760-99) со скоростью подачи до 20 л/мин. Давление в канале подводки газа соответствовало  $700 \pm 20$  кПа. Для настройки использовали раствор  ${}^7\text{Li}$ ,  ${}^{59}\text{Co}$ ,  ${}^{89}\text{Y}$  и  ${}^{205}\text{Tl}$  в 2%-ной  $\text{HNO}_3$  с концентрацией 1 мкг/л для каждого элемента. После достижения достаточной чувствительности в стандартном режиме масс-спектрометр переключали в режим работы с реакционной/столкновительной ячейкой. В качестве газа-реактанта использовали гелий высокой чистоты (ТУ-0271-135-31323949). Максимальное подавление фонового сигнала при достижении оптимальной чувствительности наблюдали при скорости потока гелия 4,3 мл/мин. Расстояние от горелки до отбирающего конуса составляло 7,0 мм.

Использование кварцевой посуды нежелательно при определении алюминия [23]. Пластиковую посуду промывали в ультразвуковой мойке Elma-sonic S 100H (Германия) при температуре 45–50 °C дистиллированной водой, а затем разбавленным раствором  $\text{HNO}_3$ .

Для анализа крови и мочи использовали полипропиленовые пробирки особой чистоты (Labcon, USA, LOT 609CE-609C).

Для очистки воды применяли систему Milli-Q Integral (Millipore SAS, France). Однако уровень фона ВЕС составил 3,0 мкг/л и выше, поэтому производили дополнительную очистку в системе «Водолей» («Химэлектроника», г. Москва), после чего уровень фона снизился до 0,55 мкг/л. Воду необходимо очищать непосредственно перед разбавлением проб и анализом.

Для приготовления растворов стандартных образцов использовали раствор ионов алюминия массовой концентрации 1,0 г/дм<sup>3</sup> (ГСО 7927-2001) и 1 % раствор особо чистой  $\text{HNO}_3$  (Sigma-Aldrich, USA). Для приготовления растворов внутреннего стандарта (ВС) использовали комплексный стандартный раствор  ${}^{209}\text{Bi}$ ,  ${}^{73}\text{Ge}$ ,  ${}^{115}\text{In}$ ,  ${}^6\text{Li}$ ,  ${}^{45}\text{Sc}$ ,  ${}^{159}\text{Tb}$ ,  ${}^{89}\text{Y}$  с концентрацией 10 мг/л в 5 % водном растворе  $\text{HNO}_3$  (Internal Standard Mix, USA).

Основным вкладом в значение холостой пробы является загрязнение посуды и увеличение содержания алюминия при хранении проб [30]. Холостую пробу готовили одновременно с подготовкой проб.

Градуировочные растворы для определения алюминия в крови и моче готовили из раствора алюминия

массовой концентрации 1,0 г/дм<sup>3</sup> (ГСО 7927-2001), раствора ВС, 1 % водного раствора  $\text{HNO}_3$  и раствора холостой пробы. Концентрация алюминия в градуировочных растворах составила 0,0; 0,1; 0,5; 1,0; 5,0; 10,0; 50,0 мкг/л. Для приготовления градуировочных растворов использовали кислоту азотную особо чистую Nitric acid 69 % (Sigma-Aldrich, USA) или Nitric acid 65 % (PanReac, Espana).

Влияние неспектральных (матричных) помех обычно удается нивелировать, применяя градуировку с подбором матрицы градуировочных растворов, внутренним стандартом или сразу тем и другим [10]. При выборе ВС необходимо соблюдать правило: атомная масса ВС должна быть как можно ближе к атомной массе определяемых элементов, причем, чем меньше атомная масса определяемого элемента, тем более строго должно выполняться это требование [26, 27].

Для приготовления растворов внутреннего стандарта (ВС) использовали комплексный стандартный раствор  ${}^{209}\text{Bi}$ ,  ${}^{73}\text{Ge}$ ,  ${}^{115}\text{In}$ ,  ${}^6\text{Li}$ ,  ${}^{45}\text{Sc}$ ,  ${}^{159}\text{Tb}$ ,  ${}^{89}\text{Y}$  с концентрацией 10 мг/дм<sup>3</sup> в 5 % водном растворе азотной кислоты (Internal Standard Mix, USA). Результаты определения алюминия в стандартных образцах крови SERONORM L2 и L3 (Sero AS, Billingstad, Norway) и мочи Seronorm<sup>TM</sup> urine (LOT 0511545, Sero AS, Billingstad, Norway) с использованием различных элементов представлены в табл. 1. Перед проведением анализа сертифицированные контрольные материалы подвергались той же процедуре подготовки, что и рабочие пробы.

Данные таблицы свидетельствуют об удовлетворительном совпадении между найденными и аттестованными значениями в условиях без ВС и с  ${}^{73}\text{Ge}$  на уровне крови L2. Использование  ${}^{115}\text{In}$  значительно увеличило погрешность определения. Таким образом, не получено убедительных доказательств необходимости использования ВС при определении алюминия в крови и моче, а также преимущества того или иного элемента внутреннего сравнения.

В пробирки автоматического пробоотборника с помощью дозатора вносили 0,5 мл мочи, добавляли 4,45 мл 1 % водного раствора  $\text{HNO}_3$  и 0,05 мл раствора ВС [31, 32]. Пробы мочи с осадком перед разбавлением центрифугировали. Разбавленные пробы хранению не подлежали. Кроме того, при определении алюминия в моче необходимо очищать воду непосредственно перед анализом и разбавление проб производить также в день исследования.

Таблица 1  
Аттестованные и найденные средние значения содержания алюминия в стандартных образцах крови и мочи Seronorm<sup>TM</sup> (Norway), мкг/л

Уровень	Аттестованное среднее значение, мкг/л	Найденное среднее значение/погрешность от среднего, Δ, %		
		без ВС	${}^{73}\text{Ge}$	${}^{115}\text{In}$
Seronorm <sup>TM</sup> blood L2 (n = 18)	70,9	82,3/16,1	83,6/17,9	119,6/68,6
Seronorm <sup>TM</sup> blood L3 (n = 18)	105	106,1/1,0	117,9/12,3	–
Seronorm <sup>TM</sup> urine L2 (n = 14)	103	105,2/2,1	115,4/12,0	110/6,8

К пробе крови объемом 0,1 мл добавляли 0,1 мл комплексного раствора ВС и 0,2 мл концентрированной  $\text{HNO}_3$ . Пробирку с содержимым взбалтывали, выдерживали 6–7 часов, доводили содержимое пробирки до 10 мл деионизованной водой и центрифугировали 10 мин со скоростью 2700–3000 об/мин на центрифуге ЦЛМН-Р10-01– «Элекон» (Россия).

Параллельно для каждой серии проб готовили холостой опыт, который подвергался всем стадиям пробоподготовки и включал все используемые реактивы, что и анализируемые пробы.

Необходимо отметить, что при кислотном растворении пробы полного разрушения структуры матрицы исследуемого образца не происходит, однако существенно экономится время, затрачиваемое на проведение подготовки образцов и реактивы. Важным аспектом является то, что необходимый для анализа объем пробы сокращается до 0,1 мл, и при использовании данного способа разложения проб значение холостого опыта сводится к минимуму, что также дает преимущество использованию кислотного растворения.

Метрологическая аттестация методики определения алюминия в биосредах выполнена расчетным способом с известной концентрацией для средней границы измеряемого диапазона и применением метода добавок в соответствии с РМГ 61-2003<sup>6</sup> и ГОСТ Р ИСО 5725-1÷ ГОСТ Р ИСО 5725-6-2002 (свидетельство № 88-16207-11-RA.RU.310657-2017). Разработанная методика измерений массовых концентраций алюминия методом ИСП-МС позволяет определять содержание в крови в диапазоне от 20 до 200 мкг/л с точностью 31,0 %; в диапазоне 200–700 мкг/л с точностью 23,0 %. Методика позволяет определять содержание алюминия в моче в диапазоне от 0,1 до 10 мкг/л с точностью 30,0 %; в диапазоне 10–1000 мкг/л с точностью 23,0 %.

Установлены пределы обнаружения (LOD) и пределы количественного определения (LOQ) методики. При определении алюминия в крови LOD составляет 7 мкг/л, в моче 0,033 мкг/л; LOQ в крови составляет 21 мкг/л, в моче 0,1 мкг/л.

**Результаты и их обсуждение.** Разработанная методика определения алюминия в биологических средах (кровь, моча) апробирована при анализе биосред детского и взрослого населения, проживающего в Восточной Сибири в зоне экспозиции крупного металлургического предприятия по производству алюминия. Проанализировано 192 пробы крови и мочи детей ( $n = 96$ ) и 106 проб взрослых ( $n = 54$ ). В качестве контрольных групп обследованы группы детей ( $n = 53$ ) и взрослых ( $n = 30$ ), проживающих вне зон экспозиции. Результаты исследований крови и мочи детей и взрослых представлены в табл. 2. Среднее арифметическое (АМ) содержание алюминия в крови детей и взрослых территории наблюдения составляет 21 мкг/л; группы сравнения < 20 мкг/л, среднее арифметическое (АМ) содержание алюминия в моче детей и взрослых составляет 32 и 21 мкг/л соответственно; группы сравнения – 7,0 и 2,4 мкг/л. В группе детей территории наблюдения в моче выявлено достоверное различие с показателями группы сравнения (90 % проб выше контроля, кратность 4,6). В моче взрослых выявлено достоверное различие с показателями группы сравнения – 100 % проб выше контроля, кратность 8,8.

Территория экспозиции, на которой проводилось обследование, по уровню загрязнения атмосферного воздуха занимает третье место среди субъектов Сибирского федерального округа и среди регионов Российской Федерации. Источниками загрязнения объектов окружающей среды является металлургическое предприятие по производству алюминия и целлюлозно-бумажный комбинат. Анализ заболеваемости населения данной территории за последние пять лет свидетельствует о превышении и неблагоприятной динамике течения болезней органов дыхания (хронический бронхит, бронхиальная астма) и костно-мышечной системы у детей и взрослых. Результаты выполненных исследований могут быть использованы для оценки достаточности мероприятий по программе «Чистый воздух» в зоне влияния металлургических предприятий Восточной Сибири, содержащих алюминий в выбросах и атмосферном воздухе.

Таблица 2

Содержание алюминия (АМ) в биосредах детей и взрослых и достоверность различий с контрольной территорией, мкг/л

Группа, среда	Группа наблюдения, АМ	Группа сравнения, АМ	$P_1$	Анализ частот по отношению к контролю (%)		
				выше контроля	уровень контроля	ниже контроля
Дети, кровь	21	<20	0,24	25	0	75
Взрослые, кровь	21	<20	<b>0,01</b>	26	74	0
Дети, моча	32	7	<b>0,005</b>	90,1	6,6	3,3
Взрослые, моча	21	2,4	<b>0,001</b>	100	0	0

Примечание:  $P_1$  – достоверность различий по АМ городских жителей и проживающих на контрольной территории.

<sup>6</sup> РМГ 61-2003 ГСИ. Показатели точности, правильности, прецизионности методик количественного химического анализа. Методы оценки [Электронный ресурс] // КОДЕКС: электронный фонд правовой и нормативно-технической документации. – URL: <http://docs.cntd.ru/document/1200037651> (дата обращения: 22.09.2019).

В табл. 3 приведены результаты статистического распределения значений в обследованных группах. Результаты представляли как АМ, 25, 50, 75-го перцентилей, указаны минимальные и максимальные значения выборки. Медиана близка к средней арифметической для уровней алюминия в моче городских жителей, что свидетельствует о нормальном распределении значений. В остальных случаях значения смещены в область меньших концентраций на уровне LOQ/2. В качестве референтных значений приведены данные известных монографий Н.И. Калетиной, Н. Тица и диагностических лабораторий ALS Scandinavia (Швеция), ARUP (США), HELIX (С-Петербург) [1, 33–35]. Трудности в сравнении результатов анализа и условность нормативов содержания многих элементов в биосредах неоднократно обсуждались в научных публикациях [7, 36]. Не являются исключением и приведенные референтные значения. Средние уровни содержания алюминия в крови и моче варьируются в достаточно широком диапазоне концентраций. Если в крови максимально допустимое содержание алюминия в исследовании Н.И. Калетиной составляет 200 мкг/л, то в работе Н. Тица значение составляет 100 мкг/л. Максимальные уровни алюминия в крови экспонируемых жителей, найденные нами, не превышают референтные значения указанных авторов, в то время как референтный уровень HELIX превышен у детей практически в 10 раз. Среднее арифметическое содержание алюминия в моче группы сравнения не превышает референтные значения, в то же время уровни алюминия в

моче городских жителей превышают последние в 5–6 раз.

В табл. 4 приведены уровни содержания алюминия в цельной крови, сыворотке, плазме и моче пациентов из различных стран, регионов РФ при использовании различных методов анализа [10, 11, 19, 20, 37–40]. Данные также представлены на рисунке.

Найденные уровни алюминия в крови экспонируемых взрослых группы наблюдения ниже референтного значения, приведенного Н. Тицем, в пять раз, но соизмеримы с данными для жителей Швеции. У неэкспонируемой группы взрослых Хорватии [37] содержание алюминия в крови выше в два раза, а у экспонируемой группе – в четыре. В то же время данные не превышают референтных значений. У рабочих алюминиевых производств Германии [39] содержание алюминия в крови ниже в два раза такового, найденного нами у жителей Восточной Сибири. Уровни неэкспонируемых жителей Франции соизмеримы с данными, полученными в наших исследованиях у группы сравнения.

Найденные уровни алюминия в моче взрослых группы сравнения ниже референтных значений диагностических лабораторий ALS Scandinavia, ARUP и данных Н. Тица. В экспонируемой группе взрослых территории наблюдения содержание алюминия в моче превышает все референтные значения и соизмеримо с уровнями рабочих алюминиевых производств Германии [39] и Хорватии [37]. Уровни неэкспонируемых жителей Франции соизмеримы с нашими данными, полученными в группе сравнения.

Таблица 3

Содержание алюминия в крови и моче детского и взрослого населения, мкг/л

Группа, среда	Группа наблюдения						Группа сравнения						Рефер. уровни (диапазон)				
	N	AM	q25	q50	q75	min-max	N	AM	q25	q50	q75	min-max	ALS Scandinavia	Тиц	HELIX	ARUP	Калетина
Дети, кровь	96	21	10	10	16	10–166	49	17	10	10	10	10–58,3	5–192	0–100	0–15	–	200
Взрослые, кровь	54	21	10	10	21	10–100	31	12	10	10	10	10–29,5					
Дети, моча	91	32	18,9	31	44,6	3,3–61,1	41	7	0,1	3,6	10	0,1–38,3	0,6–5,1	≤20	0–31	0–7	5
Взрослые, моча	52	28	13,8	22	37,3	6,2–104	26	2,4	0,1	0,1	1,5	0,1–24,0					

Таблица 4

Содержание алюминия в биосредах неэкспонированного и экспонированного населения различных территорий, мкг/л

Группа, среда	Территории, метод, представление результатов						
	Хорватия, 2010 ИСП-МС, НЭ/Э, Me (диапазон) [37]	Швеция, 2013, ИСП-МС, НЭ., AM; Me [21]	Франция, 2005, ИСП-МС, НЭ, Me (диапазон) [12]	Германия, 1996, ААС ЭТА, НЭ/Э, AM; Me (диапазон) [39]	Центр. Россия, 2003, ИСП-АЭС [22]*; ИСП-МС, 2010 [11]**, НЭ; 2013, Э [40]*** AM (диапазон)	Норвегия, 2013, ИСП-МС, [38]*; UK, 2014 [25], **Me (диапазон)	Восточная Сибирь, 2016 ИСП-МС, НЭ/Э AM; Me
Дети, моча	нд	–	нд	–	14 ± 2**	–	7 (3,6) / 32 (31)
Взрослые, моча	15,7 (0–100,2) / 46,4 (6,3–110,2)	–	1,9 (0,16–11,2)	(2,4–30,8) / 29,3; 19,4 (1,4–159,4)	54,7 (10,5–223) ***	3,8 (1,3–25,73)**	2,4 (0,1) / 28 (22)
Дети, кровь	нд	–	нд	–	3,3 ± 0,3**	–	17 (10) / 21 (10)
Взрослые, кровь	42,75 (8,15–108) / 87,6 (17,8–185,6; сыворотка)	19,2 (17,25, кровь) / 11,48 (4,52, сыворотка)	1,3 (1,3–6,4, кровь); 3,1 (1,2–17,3, плазма)	(1,5–11,0) / 8,9; 7,3 (2,3–30,0, плазма)	56 (40–73) *	15,5 (10,8–21,7; плазма)*	12 (10) / 21 (10)

Примечание: нд – нет данных.

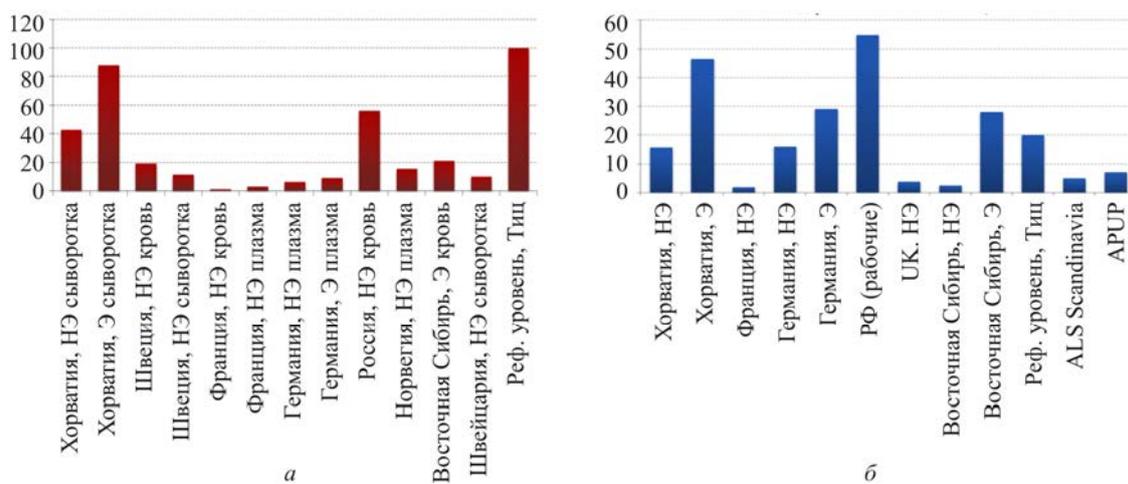


Рис. Содержание алюминия в биосредах взрослых, мкг/л  
(Э – экспонируемая группа, НЭ – неэкспонированная группа): а – в крови; б – в моче

**Выводы.** Разработана методика измерений массовых концентраций алюминия в биосредах (кровь, моча) методом масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой с использованием реакционной столкновительной ячейки с гелием для коррекции полиатомных интерференций (ФР.1.31.2017.27357). Проведена метрологическая аттестация методики для измерения концентраций алюминия в крови в диапазонах: 20–200 и 200–700 мкг/л с показателями точности 31 и 23 % соответственно, в моче в диапазонах: 0,1–10 и 10–1000 мкг/л с показателями точности 30 и 23 % соответственно. Установлены пределы обнаружения (LOD) и пределы количественного определения (LOQ) методики. При определении алюминия в крови LOD составляет 7 мкг/л, в моче – 0,033 мкг/л; LOQ в крови составляет 21 мкг/л, в моче – 0,1 мкг/л. Методика апробирована при анализе биосред детского и взрослого городского населения Восточной Сибири, проживающего в зоне экспозиции предприятия по производству алюминия. Проанализировано 192 пробы крови и мочи детей ( $n = 96$ ) и 106 проб взрослых ( $n = 54$ ). В группе наблюдения обследовано 53 ребенка (100 проб) и 30 взрослых (60 проб), проживающих вне зон экспозиции.

Среднее арифметическое содержание алюминия в крови детей и взрослых территории наблю-

дения составляет 21 мкг/л; в группе сравнения < 20 мкг/л. Среднее арифметическое содержание алюминия в моче детей и взрослых территории наблюдения составляет 32 и 21 мкг/л соответственно; в группе сравнения – 7,0 и 2,4 мкг/л. В детской группе наблюдения в показателях анализа мочи выявлено достоверное различие с данными группы сравнения (90 % проб выше контроля, кратность 4,6). В моче взрослых выявлено достоверное различие с показателями группы сравнения (100 % проб выше контроля, кратность 8,8). Методика измерения массовых концентраций алюминия в крови и моче методом масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой может быть использована в санитарно-гигиенических, экологических, лечебных и научных организациях, осуществляющих деятельность в области профпатологии и экологии человека, в доказательной медицине, для организации биомониторинга, оценки антропогенной нагрузки, эффективности лечебных и инновационных технологий, оценке рисков здоровью населения.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### Список литературы

1. Токсикологическая химия. Метаболизм и анализ токсикантов / под ред. Н.И. Калетиной. – М.: ГЕОТАР-Медиа, 2008. – 1016 с.
2. Барашков Г.К. Краткая медицинская бионеорганика. Основы. Аналитика. Клиника. – М.: Бином, 2011. – 511 с.
3. Скальный А.В., Рудаков И.А. Биоэлементы в медицине. – М.: Мир, 2004. – 272 с.
4. Human health risk assessment for aluminium, aluminium oxide, and aluminium hydroxide / D. Krewski, R.A. Yokel, E. Nieboer, D. Borchelt, J. Cohen, J. Harry, S. Kacew, J. Lindsay [et al.] // *J. Toxicol. Environ. Health. B. Crit. Rev.* – 2007. – Vol. 10, № 1. – P. 1–269 p. DOI: 10.1080/10937400701597766
5. The Nordic Expert Group for Criteria Documentation of Health Risks from Chemicals and the Dutch Expert Committee on Occupational Safety. 145. Aluminium and aluminium compounds. – Gothenburg: Arbete och Hälsa, 2011. – Vol. 45, № 7. – P. 1–142.
6. Determination of aluminium in groundwater samples by GF-AAS, ICP-AES, ICP-MS and modelling of inorganic aluminium complexes / M. Frankowski, A. Ziola-Frankowska, I. Kurzyca, K. Novotný, T. Vaculovič, V. Kanický, M. Siepak, J. Siepak // *Environ. Monit. Assess.* – 2011. – Vol. 182, № 1–4. – P. 71–84. DOI: 10.1007/s10661-010-1859-8
7. Определение микроэлементов в биологических жидкостях (обзор) / Н.Б. Иваненко, А.А. Ганеев, Н.Д. Соловьев, Л.Н. Москвин // *Журнал аналитической химии.* – 2011. – Т. 66, № 9. – С. 900–915.

8. Определение Al, Be, Cd, Co, Cr, Mn, Ni, Pb, Se и Tl в цельной крови без предварительного разложения методом атомно-абсорбционной спектроскопии / Н.Б. Иваненко, А.А. Иваненко, Н.Д. Соловьев, Д.В. Наволоцкий, О.В. Павлова, А.А. Ганеев // Биомедицинская химия. – 2014. – Т. 60, № 3. – С. 378–388.
9. Application of Zeeman Graphite Furnace Absorption Spectrometry with High-Frequency Modulation Polarization for the Direct Determination of Al, Be, Cd, Cr, Hg, Mn, Ni, Pb and Tl in Human Blood / N.B. Ivanenko, N.D. Solovyev, A.A. Ivanenko, A.A. Ganeev // Arch. Environ. Contam. Toxicol. – 2012. – Vol. 63, № 3. – P. 299–308. DOI: 10.1007/s00244-012-9784-1
10. Осипов К.Б., Серегина И.Ф., Большов М.А. Устранение матричных неспектральных помех при элементном анализе биологических жидкостей на квадрупольном масс-спектрометре с индуктивно связанной плазмой // Аналитика и контроль. – 2014. – Т. 18, № 2. – С. 150–163.
11. Определение химических элементов в биологических жидкостях и диагностических субстратах детей методом масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой / И.Ф. Серегина, С.Ю. Ланская, О.И. Окина, М.А. Большов, С.М. Ляпунов, О.Л. Чугунова, А.С. Фоктова // Журнал аналитической химии. – 2010. – Т. 65, № 9. – С. 986–994.
12. Metal and metalloid multi-elementary ICP-MS validation in whole blood, plasma, urine and hair: Reference values / J.P. Goullé, L. Mahieu, J. Castermant, N. Neveu, L. Bonneau, G. Lainé, D. Bouige, C. Lacroix // Forensic Science International. – 2005. – Vol. 153, № 1. – P. 39–44. DOI: 10.1016/j.forsciint.2005.04.020
13. Rodushkin I., Ödman F., Branth S. Multielement analysis of whole blood by high resolution inductively coupled plasma mass spectrometry // Fresenius J. Anal. Chem. – 1999. – Vol. 364. – P. 338–346. DOI: 10.1007/s002160051346
14. Determination of 60 elements in whole blood by sector field inductively coupled plasma mass spectrometry / I. Rodushkin, F. Odman, R. Olofsson, M.D. Axelsson // J. Anal. At. Spectrom. – 2000. – Vol. 15, № 8. – P. 937–944.
15. Rodushkin I., Odman F. Application of inductively coupled plasma sector field mass spectrometry for elemental analysis of urine // J. Trace Elem. Med. Biol. – 2001. – Vol. 14, № 4. – P. 241–247.
16. Quantification of trace elements by sector field inductively coupled plasma mass spectrometry in urine, serum, blood and cerebrospinal fluid of patients with Parkinson's disease / B. Bocca, A. Alimonti, F. Petrucci, N. Violante, G. Sancesario, G. Forte, O. Senofonte // Spectrochim Acta. Part B. – 2004. – Vol. 59, № 4. – P. 559–566. DOI: 10.1016/j.sab.2004.02.007
17. Development of methods for the quantification of essential and toxic elements in human biomonitoring / B. Bocca, G. Forte, F. Petrucci, O. Senofonte, N. Violante, A. Alimonti // Ann. Ist. Super. Sanita. – 2005. – Vol. 41, № 2. – P. 165–170.
18. Simultaneous quantification of 17 trace elements in blood by dynamic reaction cell inductively coupled plasma mass spectrometry (DRC-ICP-MS) equipped with a high-efficiency sample introduction system / S. D'Ilio, N. Violante, M. Di Gregorio, O. Senofonte, F. Petrucci // Anal. Chim. Acta. – 2006. – Vol. 579, № 2. – P. 202–208. DOI: 10.1016/j.aca.2006.07.027
19. Forrer R., Gautschi K., Lutz H. Simultaneous measurement of the trace elements in human serum and their reference ranges by ICP-MS // Biol. Trace Elem. Res. – 2001. – Vol. 80, № 1. – P. 77–93. DOI: 10.1385/BTER: 80: 1: 77
20. Direct determination of aluminium in serum and urine by electrothermal atomic absorption spectrometry using ruthenium as permanent modifier / C.G. Magalhaes, K. Alves Lelis, C. Aparecida Rocha, J.B. Borba da Silva // Anal. Chim. Acta. – 2002. – Vol. 464, № 2. – P. 323–330.
21. Whole Blood and serum concentrations of metals in a Swedish population-based sample / B. Schultze, M. Lind, A. Larsson, L. Lind // Sc. J. of Clinical & Lab. Inv. – 2013. – Vol. 74, № 2. – P. 143–148. DOI: 10.3109/00365513.2013.864785
22. Диапазон содержания тяжелых металлов в цельной крови россиян центра страны / Г.К. Барашков, И.М. Балкаров, Л.И. Зайцева, М.А. Кондачян, Е.А. Константинова, В.В. Деньгин // Микроэлементы в медицине. – 2003. – Т. 4, № 3. – С. 1–5.
23. Blood, Urine and Sweat (BUS) Study: Monitoring and Elimination of Bioaccumulated Toxic Elements / S.J. Genuis, D. Birkhoz, I. Rodushkin, S. Beeson // Arch. Environ. Contam. Toxicol. – 2011. – Vol. 62, № 2. – P. 344–357. DOI: 10.1007/s00244-010-9611-5
24. Serum and urinary aluminium levels of workers in the aluminium industry / H.J. Gitelman, F.R. Alderman, M. Kurs-Lasky, H.E. Rockette // Ann. Occup. Hyg. – 1995. – Vol. 39, № 2. – P. 181–191. DOI: 10.1016/0003-4878 (94) 00113-f
25. Determination of 61 elements in urine samples collected from a non-occupationally exposed UK adult population / J. Morton, E. Tan, E. Leese, J. Cocker // Toxicology Letters. – 2014. – Vol. 231, № 2. – P. 179–193. DOI: 10.1016/j.toxlet.2014.08.019
26. Музгин В.Н., Емельянова Н.Н., Пупышев А.А. Масс-спектрометрия с индуктивно связанной плазмой – новый метод в аналитической химии // Аналитика и контроль. – 1998. – Т. 2, № 3–4. – С. 3–25.
27. Использование метода масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой в элементном анализе объектов окружающей среды / В.К. Карандашев, А.Н. Туранов, Т.А. Орлова, А.Е. Лежнев, С.В. Носенко, Н.И. Золотарева, И.Р. Москвина // Заводская лаборатория. Диагностика материалов. – 2007. – Т. 73, № 1. – С. 12–22.
28. Пупышев А.А., Эпова Е.Н. Спектральные помехи полиатомных ионов в методе масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой // Аналитика и контроль. – 2001. – Т. 5, № 4. – С. 335–368.
29. Пупышев А.А., Семенова Е.А. Образование двухзарядных атомных ионов в плазме индуктивно связанного разряда // Аналитика и контроль. – 2000. – Т. 4, № 2. – С. 120–140.
30. Comparison of Sample Preservation Methods for Clinical Trace Element Analysis by Inductively Coupled Plasma Mass Spectrometry / J.A. Bornhorst, J.W. Hunt, F.M. Urry, G.A. McMillin // Am. J. Clin. Pathol. – 2005. – Vol. 123, № 4. – P. 578–583. DOI: 10.1309/L241-WUER-8831-GLWB
31. Determination of Toxic and Essential Elements in Urine by Inductively Coupled Plasma Mass Spectrometry / G.A. Veikhman, O.V. Gilyova, E.V. Stenno, T.S. Ulanova // Sovrem. Tehnol. Med. – 2016. – Vol. 8, № 3. – P. 120–125. DOI: 10.17691/stm2016.8.3.14
32. Методическое обеспечение определения токсичных и эссенциальных элементов в биологических средах человека для задач социально-гигиенического мониторинга и биомедицинских исследований / О.В. Гилева, Т.С. Уланова, Г.А. Вейхман, А.В. Недошитова, Е.В. Стенно // Гигиена и санитария. – 2016. – Т. 95, № 1. – С. 116–121. DOI: 10.18821/0016-9900-2016-95-1-116-121
33. Ву Алан Г.Б. Клиническое руководство Тица по лабораторным тестам. – М.: Лабора, 2013. – 1280 с.
34. Reference data Biomonitoring. Trace elements in human biological material [Электронный ресурс] // ALS Scandinavia. – URL: [www.alsglobal.se/en/human-biology/biomonitoring/downloads](http://www.alsglobal.se/en/human-biology/biomonitoring/downloads) (дата обращения: 03.10.2019).

35. ARUP User Guide [Электронный ресурс]. – Salt Lake City, UT: Associated Regional & University Pathologists, 2004–2005. – URL: <https://www.aruplab.com> (дата обращения: 03.10.2019).

36. Федоров В.И. К проблеме определения микроэлементов в сыворотке крови человека // Аналитика и контроль. – 2005. – Т. 9, № 4. – С. 358–366.

37. Cross-sectional Biomonitoring of Metals in Adult Populations in Post-war Eastern Croatia: Differences Between Areas of Moderate and Heavy Combat / M. Jergovic, M. Miskulin, D. Puntaric, R. Gmajnic, J. Milas, L. Sipos // CMJ. – 2010. – Vol. 51, № 5. – P. 451–460. DOI: 10.3325/cmj.2010.51.451

38. Metal Concentrations in Cerebrospinal Fluid and Blood Plasma from Patients with Amyotrophic Lateral Sclerosis / P.M. Roos, O. Vesterberg, T. Syversen, T.P. Flaten, M. Nordberg // Biol. Trace. Elem. Res. – 2013. – Vol. 151, № 2. – P. 159–170. DOI: 10.1007/s12011-012-9547-x

39. Biological monitoring of occupational aluminium powder exposure / B. Rossbach, M. Buchta, G.A. Csanády, J.G. Filser, W. Hilla, K. Windorfer, J. Stork, W. Zschiesche [et al.] // Occ. Hyg. – 1996. – Vol. 162, № 2–3. – P. 271–280. DOI: 10.1016/j.toxlet.2005.09.018

40. Biomonitoring of 20 trace elements in blood and urine of occupationally exposed workers by sector field inductively coupled plasma mass spectrometry / N.B. Ivanenko, A.A. Ivanenko, N.D. Solovyev, A.E. Zeimal', D.V. Navolotskii, E.J. Drobyshev // Talanta. – 2013. – Vol. 116. – P. 764–769. DOI: 10.1016/j.talanta.2013.07.079

Уланова Т.С., Вейхман Г.А., Недошитова А.В. Методические особенности и практическое использование определения алюминия в крови и моче методом масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой // Анализ риска здоровью. – 2019. – № 4. – С. 165–174. DOI: 10.21668/health.risk/2019.4.18

UDC 543.064: 616-074

DOI: 10.21668/health.risk/2019.4.18.eng



## METHODICAL PECULIARITIES AND PRACTICE OF DETERMINING ALUMINUM IN BLOOD AND URINE VIA MASS SPECTROMETRY WITH INDUCTIVELY COUPLED PLASMA

T.S. Ulanova<sup>1</sup>, G.A. Veikhman<sup>2</sup>, A.V. Nedoshitova<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup>Perm State Pharmaceutical Academy, 2 Polevaya Str., Perm, 614990, Russian Federation

*Toxicants produce adverse effects on population health thus causing health risks; assessment of such risks is a relevant trend in contemporary hygienic research. A list of toxic elements that are to be controlled in biological media includes, for example, mercury, lead, cadmium, arsenic, and aluminum (this element belongs to the 2<sup>nd</sup> hazard category). Aluminum is one of those elements which are the most widely spread in nature and it most frequently occurs in emissions from aluminum, mining, varnish and paint, and other productions.*

*We developed a procedure for determining mass concentrations of aluminum in blood and urine via mass spectrometry with inductively coupled plasma (ICP-MS) (FR.1.31.2017.27357); the procedure allows determining aluminum contents in blood within a range from 20 to 200 µg/l with 31% precision; within 200–700 µg/l, with 23% precision; in urine, within a range from 0.1 to 10 µg/l, with 30% precision; within 10–1,000 µg/l, with 23% precision.*

*We analyzed 192 blood and urine samples taken from children (n = 96) and adults (n = 54) who lived in the Eastern Siberia in a zone influenced by a large metallurgic aluminum-producing enterprise. Simple mean (SM) of aluminum contents in children's and adults' blood amounted to 21 µg/l; 32 µg/l and 21 µg/l in urine respectively. The article also contains comparative assessment of aluminum contents in blood and urine of people living in Russia against reference concentrations applied in Europe and the USA when national programs for human biological monitoring (HBM) were implemented.*

**Key words:** aluminum, blood, urine, children, adults, mass spectrometry with inductively coupled plasma (ICP-MS), reference concentrations, octopole reaction system (ORS), internal standard.

© Ulanova T.S., Veikhman G.A., Nedoshitova A.V., 2019

**Tat'yana S. Ulanova** – Doctor of Biological Sciences, Head of the Department for Chemical and Analytical Research Techniques (e-mail: [ulanova@fcrisk.ru](mailto:ulanova@fcrisk.ru); tel.: +7 (342) 233-10-34; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9238-5598>).

**Galina A. Veikhman** – Candidate of Pharmaceutical Sciences, Senior lecturer at the General and Organic Chemistry Department (e-mail: [veikhman\\_ga@mail.ru](mailto:veikhman_ga@mail.ru); tel.: +7 (342) 233-10-37; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8490-7624>).

**Anna V. Nedoshitova** – Researcher at the Laboratory for Elemental Analysis Techniques (e-mail: [ximera87@list.ru](mailto:ximera87@list.ru); tel.: +7 (342) 233-10-34; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6514-7239>).

## References

1. Toksikologicheskaya khimiya. Metabolizm i analiz toksikantov [Toxicological chemistry. Metabolism and analysis of toxicants]. In: N.I. Kaletina ed. Moscow, GEOTAR-Media Publ., 2008, 1016 p. (in Russian).
2. Barashkov G.K. Kratkaya meditsinskaya bioneorganika. Osnovy. Analitika. Klinika [Brief medical bioinorganics. Basics. Analytics. Clinical issues]. Moscow, Binom Publ., 2011, 511 p. (in Russian).
3. Skal'nyi A.V., Rudakov I.A. Bioelementy v meditsine [Bioelements in medicine]. Moscow, Mir Publ., 2004, 272 p. (in Russian).
4. Krewski D., Yokel R.A., Nieboer E., Borchelt D., Cohen J., Harry J., Kacew S., Lindsay J. [et al.]. Human health risk assessment for aluminium, aluminium oxide, and aluminium hydroxide. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev*, 2007, vol. 10, no. 1, pp. 1–269 p. DOI: 10.1080/10937400701597766
5. The Nordic Expert Group for Criteria Documentation of Health Risks from Chemicals and the Dutch Expert Committee on Occupational Safety. 145. Aluminium and aluminium compounds. Gothenburg, Arbete och Hälsa Publ., 2011, vol. 45, no. 7, pp. 1–142.
6. Frankowski M., Zioła-Frankowska A., Kurzyca I., Novotný K., Vaculovič T., Kanický V., Siepak M., Siepak J. Determination of aluminium in groundwater samples by GF-AAS, ICP-AES, ICP-MS and modelling of inorganic aluminium complexes. *Environ Monit Assess*, 2011, vol. 182, no. 1–4, pp. 71–84. DOI: 10.1007/s10661-010-1859-8
7. Ivanenko N.B., Ganeev A.A., Solovyev N.D., Moskvina L.N. Determination of trace elements in biological fluids. *Zhurnal analiticheskoi khimii*, 2011, vol. 66, no. 9, pp. 900–915 (in Russian).
8. Ivanenko N.B., Ivanenko A.A., Solov'ev N.D., Navolotskii D.V., Pavlova O.V., Ganeev A.A. Determination of Al, Be, Cd, Co, Cr, Mn, Ni, Pb, Se and Tl in whole blood by atomic absorption spectrometry without preliminary sample digestion. *Biomeditsinskaya khimiya*, 2014, vol. 60, no. 3, pp. 378–388 (in Russian).
9. Ivanenko N.B., Solovyev N.D., Ivanenko A.A., Ganeev A.A. Application of Zeeman Graphite Furnace Absorption Spectrometry with High-Frequency Modulation Polarization for the Direct Determination of Al, Be, Cd, Cr, Hg, Mn, Ni, Pb and Tl in Human Blood. *Arch Environ Contam Toxicol*, 2012, vol. 63, no. 3, pp. 299–308. DOI: 10.1007/s00244-012-9784-1
10. Osipov K.B., Seregina I.F., Bol'shov M.A. Elimination of matrix non-spectral interferences in elemental analysis of biological fluids using inductively coupled plasma quadrupole mass spectrometer. *Analitika i kontrol'*, 2014, vol. 18, no. 2, pp. 150–163 (in Russian).
11. Seregina I.F., Lanskaya S.Y., Bol'shov M.A., Okina O.I., Lyapunov S.M., Chugunova O.L., Foktova A.S. Determination of chemical elements in biological fluids and diagnostic substrates from children by inductively coupled plasma mass spectrometry. *Zhurnal analiticheskoi khimii*, 2010, vol. 65, no. 9, pp. 986–994 (in Russian).
12. Goullé J.P., Mahieu L., Castermant J., Neveu N., Bonneau L., Lainé G., Bouige D., Lacroix C. Metal and metalloids multi-elementary ICP-MS validation in whole blood, plasma, urine and hair: Reference values. *Forensic Science International*, 2005, vol. 153, no. 1, pp. 39–44. DOI: 10.1016/j.forsciint.2005.04.020
13. Rodushkin I., Ödman F., Branth S. Multielement analysis of whole blood by high resolution inductively coupled plasma mass spectrometry. *Fresenius J. Anal. Chem*, 1999, vol. 364, pp. 338–346. DOI: 10.1007/s002160051346
14. Rodushkin I., Ödman F., Olofsson R., Axelsson M.D. Determination of 60 elements in whole blood by sector field inductively coupled plasma mass spectrometry. *J. Anal. At. Spectrom*, 2000, vol. 15 no. 8, pp. 937–944.
15. Rodushkin I., Ödman F. Application of inductively coupled plasma sector field mass spectrometry for elemental analysis of urine. *J. Trace Elem. Med. Biol*, 2001, vol. 14, no. 4, pp. 241–247.
16. Bocca B., Alimonti A., Petrucci F., Violante N., Sancesario G., Forte G., Senofonte O. Quantification of trace elements by sector field inductively coupled plasma mass spectrometry in urine, serum, blood and cerebrospinal fluid of patients with Parkinson's disease. *Spectrochim Acta. Part B*, 2004, vol. 59, no. 4, pp. 559–566. DOI: 10.1016/j.sab.2004.02.007
17. Bocca B., Forte G., Petrucci F., Senofonte O., Violante N., Alimonti A. Development of methods for the quantification of essential and toxic elements in human biomonitoring. *Ann Ist Super Sanita*, 2005, vol. 41, no. 2, pp. 165–170.
18. D'Illo S., Violante N., Di Gregorio M., Senofonte O., Petrucci F. Simultaneous quantification of 17 trace elements in blood by dynamic reaction cell inductively coupled plasma mass spectrometry (DRC-ICP-MS) equipped with a high-efficiency sample introduction system. *Anal. Chim. Acta*, 2006, vol. 579, no. 2, pp. 202–208. DOI: 10.1016/j.aca.2006.07.027
19. Forrer R., Gautschi K., Lutz H. Simultaneous measurement of the trace elements in human serum and their reference ranges by ICP-MS. *Biol. Trace Elem. Res*, 2001, vol. 80, no. 1, pp. 77–93. DOI: 10.1385/BTER:80:1:77
20. Magalhaes C.G., Alves Lelis K., Aparecida Rocha C., Borba da Silva J.B. Direct determination of aluminium in serum and urine by electrothermal atomic absorption spectrometry using ruthenium as permanent modifier. *Anal Chim Acta*, 2002, vol. 464, no. 2, pp. 323–330.
21. Schultze B., Lind M., Larsson A., Lind L. Whole Blood and serum concentrations of metals in a Swedish population-based sample. *Sc. J of Clinical & Lab Inv*, 2013, vol. 74, no. 2, pp. 143–148. DOI: 10.3109/00365513.2013.864785
22. Barashkov G.K., Balkarov I.M., Zaitseva L.I., Kondakhchan M.A., Konstantinova E.A., Den'gin V.V. Diapazon sozderzhaniya tyazhelykh metallov v tsel'noi krovi rossiyan tsentra strany [A range of heavy metals contents in whole blood of people living in Central Russia]. *Mikroelementy v meditsine*, 2003, vol. 4, no. 3, pp. 1–5 (in Russian).
23. Genuis S.J., Birkhoz D., Rodushkin I., Beeson S. Blood, Urine and Sweat (BUS) Study: Monitoring and Elimination of Bioaccumulated Toxic Elements. *Arch Environ Contam Toxicol*, 2011, vol. 62, no. 2, pp. 344–357. DOI: 10.1007/s00244-010-9611-5
24. Gitelman H.J., Alderman F.R., Kurs-Lasky M., Rockette H.E. Serum and urinary aluminium levels of workers in the aluminium industry. *Ann Occup Hyg*, vol. 39, no. 2, pp. 181–191. DOI: 10.1016/0003-4878(94)00113-f
25. Morton J., Tan E., Leese E., Cocker J. Determination of 61 elements in urine samples collected from a non-occupationally exposed UK adult population. *Toxicology Letters*, 2014, vol. 231, no. 2, pp. 179–193. DOI: 10.1016/j.toxlet.2014.08.019

26. Muzgin V.N., Emel'yanova N.N., Pupyshev A.A. Mass-spektrometriya s induktivno svyazannoi plazmoi – novyi metod v analiticheskoi khimii [Mass spectrometry with inductively coupled plasma as a new tool in analytical chemistry]. *Analitika i kontrol'*, 1998, vol. 2, no. 3–4, pp. 3–25 (in Russian).
27. Karandashev V.K., Turanov A. N, Orlova T. A, Lezhnev A.E., Nosenko S.V., Zolotareva N.I., Moskvina I.R. Use of mass spectrometry with inductively coupled plasma method for element analysis of surrounding medium objects. *Zavodskaya laboratoriya. Diagnostika materialov*, 2007, vol. 73, no. 1, pp. 12–22 (in Russian).
28. Pupyshev A.A., Epova E.N. Spektral'nye pomexi poliatomnykh ionov v metode mass-spektrometrii s induktivno-svyazannoi plazmoi [Spectral noises caused by polyatomic ions in mass spectrometry with inductively coupled plasma]. *Analitika i kontrol'*, 2001, vol. 5, no. 4, pp. 335–368.
29. Pupyshev A.A., Semenova E.A. Obrazovanie dvukhzaryadnykh atomnykh ionov v plazme induktivno svyazanogo razryada [Occurrence of doubly charged ions in inductively coupled plasma]. *Analitika i kontrol'*, 2000, vol. 4, no. 2, pp. 120–140.
30. Bornhorst J.A., Hunt J.W., Urry F.M., McMillin G.A. Comparison of Sample Preservation Methods for Clinical Trace Element Analysis by Inductively Coupled Plasma Mass Spectrometry. *Am J Clin Pathol*, 2005, vol. 123, no. 4, pp. 578–583. DOI: 10.1309/L241-WUER-8831-GLWB
31. Veikhman G.A., Gilyova O.V., Stenno E.V., Ulanova T.S. Determination of Toxic and Essential Elements in Urine by Inductively Coupled Plasma Mass Spectrometry. *Sovrem Tehnol Med*, 2016, vol. 8, no. 3, pp. 120–125. DOI: 10.17691/stm2016.8.3.14
32. Gileva O.V., Ulanova T.S., Veikhman G.A., Nedoshitova A.V., Stenno E.V. Methodical assurance of the assessment of toxic and essential elements in human biological matrices. *Gigiena i sanitariya*, 2016, vol. 95, no. 1, pp. 116–121 (in Russian). DOI: 10.18821/0016-9900-2016-95-1-116-121
33. Vu Alan G.B. Klinicheskoe rukovodstvo Titsa po laboratornym testam [Tietz clinical guide to laboratory tests]. Moscow, Labora Publ., 2013, 1280 p.
34. Reference data Biomonitoring. Trace elements in human biological material. *ALS Scandinavia*. Available at: [www.alsglobal.se/en/human-biology/biomonitoring/downloads](http://www.alsglobal.se/en/human-biology/biomonitoring/downloads) (03.10.2019).
35. ARUP User Guide. Salt Lake City, UT, Associated Regional & University Pathologists, 2004–2005. Available at: <https://www.aruplab.com> (03.10.2019).
36. Fedorov V.I. To problem of trace element assay in human blood serum. *Analitika i kontrol'*, 2005, vol. 9, no. 4, pp. 358–366.
37. Jergovic M., Miskulin M., Puntaric D., Gmajnic R., Milas J., Sipos L. Cross-sectional Biomonitoring of Metals in Adult Populations in Post-war Eastern Croatia: Differences Between Areas of Moderate and Heavy Combat. *CMJ*, 2010, vol. 51, no. 5, pp. 451–460. DOI: 10.3325/cmj.2010.51.451
38. Roos P.M., Vesterberg O., Syversen T., Flaten T.P., Nordberg M. Metal Concentrations in Cerebrospinal Fluid and Blood Plasma from Patients with Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Biol Trace Elem Res*, 2013, vol. 151, no. 2, pp. 159–170. DOI: 10.1007/s12011-012-9547-x
39. Rossbach B., Buchta M., Csanády G.A., Filser J.G., Hilla W., Windorfer K., Stork J., Zschiesche W. [et al.]. Biological monitoring of occupational aluminium powder exposure. *Occ Hyg*, 1996, vol. 162, no. 2–3, pp. 271–280. DOI: 10.1016/j.toxlet.2005.09.018
40. Ivanenko N.B., Ivanenko A.A., Solovyev N.D., Zeimal' A.E., Navolotskii D.V., Drobyshch E.J. Biomonitoring of 20 trace elements in blood and urine of occupationally exposed workers by sector field inductively coupled plasma mass spectrometry. *Talanta*, 2013, vol. 116, pp. 764–769. DOI: 10.1016/j.talanta.2013.07.079

*Ulanova T.S., Veikhman G.A., Nedoshitova A.V. Methodical peculiarities and practice of determining aluminum in blood and urine via mass spectrometry with inductively coupled plasma. Health Risk Analysis, 2019, no. 4, pp. 165–174. DOI: 10.21668/health.risk/2019.4.18.eng*

Получена: 14.11.2019

Принята: 27.11.2019

Опубликована: 30.12.2019