

СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ СРЕДСТВ И МЕТОДОВ ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКИ ПРИ ОПРЕДЕЛЕНИИ ТАЛЛИЯ В КРОВИ ЧЕЛОВЕКА

Сибиряков В.К.¹, Иваненко А.А.¹, Малов А.М.¹, Рутковский Г.В.¹, Горяева Л.И.²

¹ ФГБУН «Институт токсикологии Федерального медико-биологического агентства»
Россия, 192019, г. Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, д. 1. Телефон/факс: (812) 365-06-80.

E-mail: institute@toxicology.ru

² ФГУП «Уральский научно-исследовательский институт метрологии», Россия, 620000,
г. Екатеринбург, ул. Красноармейская, д. 4. Телефон/факс (343) 350-20-39.

E-mail: uniim@uniim.ru

Резюме

Для совершенствования лабораторной диагностики при определении таллия в крови человека обязательным является наличие стандартного образца этого металла в крови. Стандартный образец состава крови, содержащей таллий, в России отсутствует. В этой связи целью настоящего исследования явилась разработка такого стандартного образца. Материальной основой образца служила бычья кровь, в которую добавляли рассчитанное количество соли таллия. Для получения референтного материала кровь, содержащую таллий, подвергали лиофильной сушке. Изготовленные стандартные образцы были всесторонне исследованы, в частности на однородность, стабильность и воспроизводимость. Результаты исследования показали полное соответствие полученных стандартных образцов предъявляемым требованиям. Таким образом, в результате проведенных работ создан стандартный образец состава крови, содержащей таллий, который Росстандартом внесен в Госреестр с регистрационным номером – Государственный стандартный образец № 10236-2013.

Ключевые слова: таллий, кровь, стандартный образец, однородность, стабильность, воспроизводимость, утверждение типа стандартного образца.

**PERFECTION OF MEANS AND METHODS LABORATORY
DIAGNOSTICS AT DEFINITION OF THALLIUM IN BLOOD OF THE PERSON**

Sibiryakov V.K.¹, Ivanenko A.A.¹, Malov A.M.¹, Rutkovsky G.V.¹, Goryaeva L.I.²

¹ *«Institute of toxicology» of Federal Medico-Biological Agency, Saint – Petersburg*

² *Federal State Unitary Enterprise «The Ural Research Institute for Metrology», Yekaterinburg*

Summary

For perfection of laboratory diagnostics at definition of thallium in blood of the person presence of a standard sample of this metal in blood is obligatory. The standard sample of structure of the blood containing thallium, in Russia is absent. In this connection the purpose of the present research was a creation of such standard sample. As material basis of a sample the bull blood in which added necessary quantity served salt thallium. For reception of a necessary material the blood containing thallium, subjected to drying. The made standard samples have been comprehensively investigated, in particular on uniformity, stability and reproducibility. Researches have shown, that standard samples correspond to requirements. Thus, as a result of the executed works the standard sample of structure of the blood containing thallium which is brought in the state register with registration number – the state standard sample № 10236-2013 is created.

Key words: thallium, blood, a standard sample, uniformity, stability, reproducibility, the statement such as a standard sample.

Введение

Таллий является приоритетным неорганическим экотоксикантом. Источниками отравления таллием могут служить бытовые средства – химикаты, предназначенные для борьбы с грызунами (сульфат таллия). Риску отравления таллием подвергаются рабочие, занятые на таких производствах, как обжиг пирита, плавление руд (сульфидные руды, богатые таллием минералы), получение полупроводников, цемента, специального стекла с добавлением таллия. Известны случаи использования солей таллия с целью убийства или самоубийства [1–8].

Таллий легко проникает в кровь через слизистые оболочки дыхательных путей и кожу при контакте с растворимыми соединениями [4, 8].

Ион таллия образует прочные соединения с серосодержащими лигандами и таким образом подавляет активность многих ферментов. Ионные радиусы K^+ и Tl^+ близки, они имеют сходные свойства и способны замещать друг друга в ферментах. Скорость проникновения Tl^+ через клеточную мембрану внутрь клетки в 100 раз выше,

чем у щелочных металлов. Это вызывает резкое смещение равновесия Na^+/K^+ и приводит к значительным функциональным нарушениям ЦНС [9].

Клиническая картина таллиевой интоксикации вариабельна, однако диагноз часто предполагается при наличии триады симптомов: алопеции и кожных сыпей, болезненной периферической невропатии, спутанности сознания и летаргического состояния. Летальная доза для человека составляет 15–20 мг/кг [1, 2, 10, 11].

Специфическая диагностика отравлений соединениями таллия основана на количественном определении металла в биосредах. Для объективной оценки полученных аналитических данных необходимы средства контроля качества лабораторных исследований. В качестве таких средств обычно используются стандартные образцы или контрольные материалы состава металлов в биосредах [12, 13].

В соответствии с Федеральным законом № 102-ФЗ «Об обеспечении единства измерений» осуществление деятельности в области здравоохранения, ветеринарии и работ по обеспечению безопасных условий и охраны труда относится к сфере государственного регулирования обеспечения единства измерений. При выполнении измерений в этой сфере допускается применение только аттестованных в установленном порядке методик измерений, поверенных средств измерений и стандартных образцов утвержденных типов. В отношении стандартных образцов это означает, что в сфере государственного регулирования могут применяться только стандартные образцы, внесенные в Государственный реестр утвержденных типов СО, то есть государственные стандартные образцы (категория ГСО). ГСО состава крови, содержащей таллий, в России отсутствует.

Создание стандартных образцов на основе биологических материалов – относительно новая область метрологии. Она охватывает широкий спектр как самих материалов, так и параметров, по которым проходит стандартизация. За рубежом наличие соответствующих СО является непременным условием проведения аналитических исследований и практически в каждой опубликованной зарубежной работе последнего времени дается указание на СО, использованный при получении клинических и экспериментальных данных [14].

СО состава крови, содержащей таллий, будет являться необходимым и обязательным средством контроля точности измерений содержания металла в крови человека. СО может быть использован как эффективное средство для градуировки измерительных приборов, при внутрилабораторном контроле и при внешней поверке технической компетентности клинико-диагностических лабораторий.

Специалисты ФГБУН ИТ ФМБА России обладают большим опытом работы в области создания СО состава крови, содержащей токсичные металлы [15 – 20].

В 2008 г. в Институте был разработан СО состава крови, содержащей свинец – ГСО 9104–2008 [15, 16]. В рамках Федеральной целевой программы «Национальная система химической и биологической безопасности Российской Федерации (2009–2014 годы)» в 2010 г. были завершены исследования по созданию СО состава крови, содержащей ртуть – ГСО 9653-2010 [16, 17], а в 2012 г. была завершена разработка СО состава крови, содержащей кадмий – ГСО 10128-2012 [14] и СО состава крови, содержащей бериллий – ГСО 10129-2012 [18 – 20].

Перечисленные стандартные образцы включены в Реестр межгосударственных стандартных образцов состава и свойств веществ и материалов со следующими регистрационными номерами и наименованиями: МСО 1822:2013 – СО состава крови, содержащей свинец (СО BL-Pb); МСО 1823:2013 – СО состава крови, содержащей ртуть (СО BL-Hg); МСО 1825:2013 – СО состава крови, содержащей кадмий (СО BL-Cd) и МСО 1824:2013 – СО состава крови, содержащей бериллий (СО BL-Be) [19, 20].

Материалы и методы исследования

Материал СО изготовлен из образца свежей бычьей крови. Образец бычьей крови был получен в ООО «Невское», помещен в контейнер с гепарином в качестве консерванта.

Для получения бычьей крови с заданным содержанием таллия к ней добавляли рассчитанное количество МСО таллия в воде (МСО 0528-2003). МСО таллия в воде содержит таллий с концентрацией 0.1 г/дм³. Необходимая концентрация таллия в бычьей крови должна находиться на уровне 16 мкг/дм³. Для получения образца крови с такой концентрацией таллия было необходимо к 100 см³ крови добавить 0.016 см³ МСО таллия в воде с концентрацией 0.1 г/дм³. Такая операция проведена с помощью дозатора, после чего полученную кровь тщательно перемешали.

Для изготовления СО состава крови, содержащей таллий, были выполнены следующие работы. Подготовлены флаконы из стеклянной трубки (ТУ 64–2–10–87) объемом 15 см³ и пробки для образцов крови и образцов СО. С помощью дозатора шприцевого типа ДШ–5 во флаконы наливали по 2 мл крови, после чего флаконы укупоривали резиновыми пробками (первый комплект пробок) без герметизации алюминиевыми колпачками и помещали в штатив (контейнер). Штатив с флаконами помещали в низкотемпературную камеру типа MDF–440 и выдерживали не менее 10 часов при температуре не выше -15 °С. Затем флаконы с замороженной кровью партиями по 8 штук подключали для вакуум – сушки к лиофилизатору типа «Freeze Dryer 3». Процедура производилась при давлении менее 10-4 мм. рт. ст. и температуре – 50 °С, в течение 8 часов. Лيوфилизаты из флаконов извлекали в общую емкость и тщательно перемешивали фарфоровым шпателем. Полученный лиофилизат расфасовывали во

флаконы по 182 ± 4 мг (партия 1a) и во флаконы 729 ± 4 мг (партия 1b). Флаконы с расфасованными лиофилизатами укупоривали вторым комплектом резиновых пробок и люминиевыми колпачками с помощью устройства ПОК– 3.

Исследования образцов СО состава крови, содержащей таллий (СО BL-Tl), проводили в соответствии с техническим заданием на разработку стандартного образца состава крови, содержащей таллий, и программой испытаний в целях утверждения типа стандартного образца состава крови, содержащей таллий, согласованными директором ФГУП «УНИИМ» и утвержденными директором ФГБУН ИТ ФМБА России. Предусмотренные техническим заданием требования к метрологическим характеристикам СО представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Требования к метрологическим характеристикам СО BL-Tl

Аттестуемая характеристика СО, единица измерений	Интервал допускаемых аттестованных значений СО	Границы допускаемой относительной погрешности при $P=0,95$, %
Массовая концентрация таллия, мкг/дм ³	От 2 до 19 включительно	± 10

Программа испытаний СО предусматривала исследование стабильности и однородности исходного материала СО, проведение аттестационного анализа и проверку воспроизводимости аттестованных значений СО.

Исследование исходного образца бычьей крови (до и после добавление в нее МСО таллия в воде), а также стабильности образцов опытной партии СО состава крови, содержащей таллий (партия 1b), проводили с использованием разработанной в Институте токсикологии методики измерений массовой концентрации таллия в пробах крови человека атомно-абсорбционным методом с электротермической атомизацией (свидетельство ФГУП «УНИИМ» об аттестации методики № 224.0030/01.00258/2010 от 06.08.2010 г.).

Исследование однородности и аттестационный анализ образцов СО (партии № 1a и № 1b) проводили с использованием также разработанной в Институте токсикологии методики измерений массовой концентрации таллия в материале стандартного образца состава крови, содержащей таллий, методом атомно-абсорбционной спектрометрии (свидетельство ФГУП «УНИИМ» об аттестации методики № 251.0106/01.00258/2013 от 14.05.2013 г.).

Межлабораторная метрологическая оценка материалов партий № 1a и 1b СО BL-Tl проводилась в испытательной лаборатории АНО «Центр Биотической Медицины», г. Москва. АНО «Центр Биотической Медицины» имеет систему Менеджмента,

соответствующую требованиям ISO 9001:2008 (сертификат № 54Q10077 от 21.05.2009 г. выдан Global Certification Limited). Измерения проводились в соответствии с МУК 4.1.1483-03 «Определение содержания химических элементов в диагностируемых биосубстратах, препаратах и биологически активных добавках методом масс-спектрометрии с индуктивно связанной аргонной плазмой».

Результаты исследования

Исследование исходной бычьей крови

Результаты определения содержания таллия в образце бычьей крови до и после добавления в нее МСО таллия в воде представлены в таблице 2.

Таблица 2 - Содержание таллия в образцах бычьей крови

Образцы крови	Количество Tl^{1+} , в мкг/дм ³
Контрольный (до насыщения таллием)	0,25
Опытный (после насыщения таллием)	14,9 – 15,4

Данные, представленные в таблице 2, свидетельствуют о том, что выбранные условия насыщения образца бычьей крови раствором МСО таллия в воде позволяют обеспечить содержание в нем Tl^{1+} в пределах 14,9 -15,4 мкг/дм³, то есть уровня, который является необходимым для последующего получения из этого образца бычьей крови опытных образцов СО состава крови, содержащей заданные концентрации таллия (СО BL-Tl).

Исследование стабильности СО BL-Tl

Стабильность исходного материала СО оценивали по результатам экспериментальных исследований экземпляров опытной партии СО, приготовленной в конце апреле 2012 г. С интервалом в один месяц проводили измерения аттестуемой характеристики в материале образцов СО партии 1b, который разводили в 4 см³ бидистиллированной воды. Полученные результаты представлены в таблице 3. Обработку экспериментальных данных выполняли в соответствии с РМГ 93-2009 [21]. Коэффициент сглаживания α приняли равным 0,1.

Таблица 3 – Экспериментальные данные по исследованию стабильности СО BL-Tl. Партия 1b. Массовая концентрация таллия, мкг/дм³

Дата	Результаты параллельных измерений	Среднее значение
1	2	3

07.05.2012	17,5	17,9	17,1
05.06.2012	16,8	17,2	17,0
05.07.2012	15,6	16,0	15,8
03.08.2012	16,2	16,6	16,4
04.09.2012	17,0	16,6	16,8
04.10.2012	16,2	15,8	16,0
01.11.2012	16,4	16,8	16,6
04.12.2012	15,7	16,1	15,9

Продолжение таблицы 3

1	2		3
10.01.2013	16,3	15,9	16,1
05.02.2013	16,4	17,0	16,7
05.03.2013	16,0	15,6	15,8
03.04.2013	15,9	16,5	16,2
06.05.2013	16,8	16,4	16,6

Результаты обработки, представленные в таблице 3, свидетельствуют о стабильности значений аттестуемой характеристики СО. В течение периода исследований возможная погрешность от нестабильности материала СО не превышает допустимого значения, составляющего 2/3 от допускаемой погрешности аттестованного значения СО. Срок годности экземпляров СО BL-TI может быть установлен равным одному году.

Исследование однородности образцов СО BL-TI

С целью оценивания среднего квадратического отклонения, характеризующего неоднородность распределения таллия в различных частях подготовленного материала СО, были проведены специальные экспериментальные исследования.

От материала каждой партии СО для проведения исследований случайным образом были отобраны 15 экземпляров. Материал каждого экземпляра СО был растворен в 4 см³ бидистиллированной воды. В полученном растворе каждого экземпляра СО были выполнены по два единичных измерения массовой концентрации таллия. Обработка экспериментальных данных была выполнена методом однофакторного дисперсионного анализа по РМГ 93-2009. Полученные экспериментальные данные и значения стандартной неопределенности от неоднородности материала СО приведены в таблице 4.

Таблица 4 – Экспериментальные данные по исследованию однородности материала СО BL-TI. Массовая концентрация таллия, мкг/дм³

№№ экземпляров	Партия № 1a		Партия № 1b	
	№ измерения			
	1	2	1	2

1 – 15	3,71 – 4,18	3,72 – 4,08	15,6 – 17,7	15,9 – 17,0
U_h^*	0,1083		0,3090	

Полученные в ходе исследования экспериментальные данные и значения стандартной неопределенности от неоднородности материала (U_h) СО партий № 1a и № 1b свидетельствуют об однородности материала изготовленной опытной партий СО.

Аттестационный анализ СО BL-TI

Аттестационный анализ выполняли для каждой партии СО (1a и 1b) одновременно.

С целью уменьшения влияния условий измерений при установлении аттестованного значения СО каждой партии был применен метод «стандартной добавки». В качестве вещества-добавки использовали стандартный образец состава раствора ионов таллия в воде (МСО 0528-2003).

Аттестационный анализ выполняли по следующей схеме.

1. От каждой партии СО случайным образом были отобраны шесть экземпляров. В условиях внутрилабораторной прецизионности были выполнены три серии измерений массовой концентрации таллия в растворах материала отобранных экземпляров СО. В каждой серии измерения проводили на двух экземплярах СО в условиях повторяемости (один и тот же аналитик, одна и та же методика измерений, с использованием одних и тех же средств измерений, реактивов и вспомогательного оборудования).

2. Материал первого образца каждой серии готовили к проведению измерений в соответствии с инструкцией по применению СО – растворяли в 4 см³ бидистиллированной воды и перемешивали. В условиях повторяемости выполняли три измерения аналитического сигнала, соответствующего таллию, и рассчитывали среднее значение A_1 .

3. Материал второго экземпляра СО растворяли после измерения аналитического сигнала таллия в первом экземпляре СО. В качестве растворителя использовали водный раствор МСО таллия, удовлетворяющий следующему условию: при растворении материала аттестуемого СО в 4 см³ этого раствора аналитический сигнал A_2 таллия должен примерно вдвое превышать среднее значение аналитического сигнала таллия A_1 , рассчитанное по измерениям на первом экземпляре СО. В условиях повторяемости выполняли три измерения аналитического сигнала таллия в приготовленном растворе материала второго СО и рассчитывали среднее значение A_2 .

4. В каждой серии измерений в условиях повторяемости выполняли три измерения аналитического сигнала, соответствующие таллию, на фоновом образце (растворе материала, приготовленного из крови аналогично материалу СО, но не содержащего таллия) и рассчитывали среднее значение A_0 .

5. Для каждой серии измерений массовую концентрацию таллия в материале СО рассчитывали по формуле:

$$C = \frac{C_{\text{доб}}}{A_2 - A_1} \cdot (A_1 - A_0),$$

где $C_{\text{доб}}$ – изменение массовой концентрации таллия в растворе материала СО, вызванное внесением добавки таллия.

6. В качестве аттестованного значения СО принимали значение C , усредненное по трем сериям измерений.

Экспериментальные данные, полученные при аттестационном анализе СО, приведены в таблице 5.

Таблица 5 – Экспериментальные данные, полученные при установлении аттестованных значений СО BL-Tl. Массовая концентрация таллия, мкг/дм³

Номер партии	Номер экземпляра СО	Величина добавки, мкг/дм ³	Результаты измерений интенсивности линии эмиссии			Результаты измерений массовой концентрации, мкг/дм ³
1	2	3	4			5
1a	1	-	0,021	0,022	0,018	4,2286
	2	4,0	0,039	0,04	0,038	
	Фоновый	-	0,0005	0,001	0,0003	
	3	-	0,016	0,017	0,019	3,4807
	4	4,0	0,035	0,037	0,037	
	Фоновый	-	0,0008	0,0006	0,001	
	5	-	0,019	0,021	0,02	4,4706
	6	4,0	0,036	0,038	0,037	
	Фоновый	-	0,001	0,0014	0,0006	
1b	1	-	0,0156	0,0150	0,0139	15,1155
	2	17,0	0,0315	0,0271	0,0292	
	Фоновый	-	0,0020	0,0023	0,0017	
	3	-	0,0144	0,0148	0,0141	14,4114
	4	17,0	0,028	0,0295	0,0298	
	Фоновый	-	0,0025	0,0015	0,0020	
	5	-	0,0146	0,014	0,0135	15,0417
	6	17,0	0,0281	0,0278	0,0270	
	Фоновый	-	0,0022	0,0017	0,0021	

В соответствии со свидетельством об аттестации использованной методики измерений границы относительной погрешности, обусловленной способом аттестации, для массовой концентрации таллия в материале СО не превышают 8,0 % при $P=0,95$.

Границы погрешности аттестованных значений СО партий 1a и 1b рассчитывали с учетом среднего квадратического отклонения, характеризующего неоднородность материала СО. Относительная погрешность аттестованного значения СО для экземпляров партий № 1a и № 1b не превышает 10 %.

Значения метрологических характеристик экземпляров СО партий № 1a и № 1b, приведенные в таблице 6, соответствуют требованиям технического задания на разработку СО.

Таблица 6 – Значения метрологических характеристик экземпляров СО BL-TI партий № 1a и № 1b. Массовая концентрация таллия, мкг/дм³

№ партии	Аттестованное значение СО, мкг/дм ³	Среднее квадратическое отклонение от неоднородности материала СО, мкг/дм ³	Границы абсолютной погрешности от способа аттестации СО, мкг/дм ³	Границы погрешности аттестованного значения СО при P=0,95, мкг/дм ³
1a	4,06	0,1083	0,3248	± 0,3904 (9,6 %)
1b	14,86	0,3090	1,1888	± 1,3398 (9,0 %)

Проверка воспроизводимости аттестованных значений СО BL-TI

Материал партий № 1a и № 1b СО BL-TI был проанализирован в испытательной лаборатории АНО «Центр Биотической Медицины». Результаты измерений, полученные по МУК 4.1.1483-03 методом масс-спектрометрии с индуктивно связанной аргонной плазмой, приведены в таблице 7.

Таблица 7 – Результаты измерений массовых концентраций таллия в материале партий № 1a и № 1b СО BL-TI, полученные в лаборатории АНО «Центр Биотической Медицины»

Номер партии СО	Результаты единичных измерений таллия, мкг/дм ³			
	№ измерения			
	1	2	3	4
1a	3,8	3,5	4,2	3,7
1b	13,7	13,0	13,5	14,0

Как следует из данных таблицы 7, отклонения результатов измерений от аттестованных значений СО не превышают границ возможной погрешности при вероятности 0,95.

Заключение

В 2012–2013 гг. в ФГБУН ИТ ФМБА России совместно с ФГУП «УНИИМ» проводились исследования, целью которых являлось создание стандартного образца состава крови, содержащей таллий (СО BL-Tl).

Для выполнения этих исследований в Институте токсикологии была разработана и аттестована в ФГУП «УНИИМ» методика измерений массовой концентрации таллия в материале стандартного образца состава крови, содержащей таллий, методом атомно-абсорбционной спектрометрии (свидетельство об аттестации методики № 251.0106/01.00258/2013 от 14.05.2013 г.).

Для изготовления СО была использована свежая бычья кровь, в которую добавляли рассчитанное количество МСО таллия в воде. Содержание таллия в полученном образце крови составило 14,9 – 15,4 мкг/дм³. После проведения требуемой обработки кровь расфасовывали в стеклянные флаконы емкостью 15 см³, подвергали заморозке и последующей лиофилизации. Полученные таким образом стандартные образцы исследовали на однородность и стабильность, а также проводили их аттестационный анализ и последующую межлабораторную метрологическую оценку.

Результаты исследований подтвердили стабильность значений аттестуемой характеристики СО. В течение периода исследований возможная погрешность от нестабильности материала СО не превышала допускаемого значения, составляющего 2/3 от допускаемой погрешности аттестованного значения СО. Полученные данные позволили установить срок годности экземпляров СО BL-Tl, равный одному году.

С целью оценивания среднего квадратического отклонения, характеризующего неоднородность распределения таллия в различных частях подготовленного материала СО, были проведены специальные экспериментальные исследования, результаты которых свидетельствуют об однородности изготовленной опытной партии СО.

При проведении аттестационного анализа установлено, что в соответствии со свидетельством об аттестации использованной методики измерений границы относительной погрешности, обусловленной способом аттестации, для массовой концентрации таллия в материале СО не превышают 8,0 % при $P=0,95$. Границы погрешности аттестованных значений СО партий 1a и 1b были рассчитаны с учетом среднего квадратического отклонения, характеризующего неоднородность материала СО. При этом относительная погрешность аттестованного значения СО для экземпляров партий № 1a и № 1b не превысила 10 %. Таким образом, значения метрологических характеристик экземпляров СО партий № 1a и № 1b соответствуют требованиям технического задания на разработку СО.

Анализ материалов партий № 1а и № 1b СО BL-TI в испытательной лаборатории АНО «Центр Биотической Медицины» по методу масс-спектрометрии с индуктивно-связанной аргоновой плазмой показал, что отклонения результатов измерений от аттестованных значений СО не превышают границ возможной погрешности при вероятности 0,95.

Результаты проведенных экспериментальных исследований и подготовленные на их основе материалы по разработке стандартного образца состава крови, содержащей таллий, прошли метрологическую экспертизу в Научно-методическом центре государственной службы стандартных образцов ФГУП «УНИИМ» и были направлены в Росстандарт. Приказом Росстандарта № 972 от 23 августа 2013 г. утвержден тип СО состава крови, содержащей таллий, с регистрационным номером в Госреестре – ГСО 10236-2013 и выдано свидетельство об утверждении типа СО № 3244.

Литература

1. Вредные химические вещества. Неорганические соединения элементов I - IV групп: Справ. изд. / Под ред. В.А. Филова и др. Л.: Химия, 1988. С. 237–248.
2. Общая токсикология / Под ред. Б.А. Курляндского, В.А. Филова. М.: Медицина, 2002. 608 с.
3. Куценко С.А. Основы токсикологии. СПб: ООО Изд. Фолиант, 2004. 720 с.
4. Ершов Ю.А., Плетнева Т.В. Механизмы токсического действия неорганических соединений. М.: Медицина, 1989. С.179–184.
5. Грушко Я.М. Ядовитые металлы и их неорганические соединения в промышленных сточных водах. М.: Медицина, 1972. С. 131–133.
6. Грушко Я.М. Вредные неорганические соединения в промышленных выбросах в атмосферу. Справ. изд. Л.: Химия, 1987. С. 139–141.
7. Рыльников В.А. Методы и средства при проведении истребительных мероприятий против серых крыс // Дезинфекционное дело. 2006. № 3. С. 53–63.
8. Гадаскина И.Д., Гадаскина Н.Д., Филон В.А. Определение промышленных неорганических ядов в организме. Л.: Медицина, 1975. С. 82–88.
9. Токсикологическая химия / Под ред. Н.И. Калетиной. М.: ГЭОТАР Медиа, 2008. С. 855.
10. Элленхорн М.Д. Медицинская токсикология: Диагностика и лечение отравлений у человека / Пер. с англ. М.: Медицина, 2003. Т. 1. С. 676–677.
11. Осоловская Н.А., Сысуев Е.Б., Гаврунова К.С. Токсическое действие таллия на организм // Успехи современного естествознания. 2013. № 9. С. 99.

12. Малов А.М., Семенов Е.В., Сибиряков В.К. Методологические основы создания стандартных образцов состава токсичных металлов в биологических материалах. Труды Института токсикологии, посвященные 75-летию со дня основания // Под редакцией профессора С.П. Нечипоренко. СПб.: Элби-СПб, 2010. С. 190-196.

13. Малов А.М., Кашуро В.А., Семенов Е.В., Сибиряков В.К. Биологические референтные материалы, содержащие токсичные металлы // Сборник трудов III Всероссийской научно-технической конференции с международным участием «Стандартные образцы в измерениях и технологиях». Екатеринбург: ФГУП «УНИИМ», 2011. С. 111–112.

14. Uses of certified reference materials. ISO Guide 33. 2000. 23 p.

15. Сибиряков В.К., Глушков Р.К., Горяева Л.И. и др. Разработка государственного стандартного образца состава крови, содержащей свинец (СО ВL-Pb). Труды Института токсикологии, посвященные 75-летию со дня основания / Под ред. проф. С.П. Нечипоренко. СПб.: Элби-СПб, 2010. С. 305–319.

16. Сибиряков В.К., Малов А.М., Нечипоренко С.П., Рутковский Г.В., Горяева Л.И. Разработка стандартных образцов состава крови, содержащей токсичные металлы // Сб. трудов III Всерос. научно-технич. конф. с международным участием «Стандартные образцы в измерениях и технологиях». Екатеринбург: УНИИМ, 2011. С. 152-153.

17. Рутковский Г.В., Глушков Р.К., Малов А.М. и др. Разработка государственного стандартного образца состава крови, содержащей ртуть //Актуальные проблемы токсикологии и радиобиологии. Тезисы докладов Рос. науч. конф. с международным участием. Санкт-Петербург, 19-20 мая 2011 г. СПб: Фолиант, 2011. С. 73–74.

18. Сибиряков В.К., Иваненко А.А., Малов А.М., Рутковский Г.В., Горяева Л.И. Разработка государственного стандартного образца состава крови, содержащей кадмий // Медицина экстрем. ситуаций. 2013. № 4 (46). С. 56–64.

19. Сибиряков В.К., Малов А.М., Рутковский Г.В. Разработка стандартного образца состава крови, содержащей бериллий // Материалы научно-практической конференции «Актуальные вопросы радиационной медицины и промышленной токсикологии» 28 – 29 марта 2012 г. Красноярск, 2012. С. 76–79.

20. Малов А.М., Кашуро В.А., Муковский Л.А., Семенов Е.В., Сибиряков В.К. Стандартные материалы в токсикологических исследованиях // Сборник трудов IV съезда токсикологов России, 6-8 ноября 2013 г. Москва, 2013. С. 307-309.

21. Рекомендация по межгосударственной стандартизации. РМГ 93-2009. Государственная система обеспечения единства измерений. Оценивание метрологических характеристик стандартных образцов.