

**СОЗДАНИЕ РЕФЕРЕНТНОГО МАТЕРИАЛА ДЛЯ ИЗГОТОВЛЕНИЯ
СТАНДАРТНОГО ОБРАЗЦА СОСТАВА МОЧИ, СОДЕРЖАЩЕЙ СВИНЕЦ**

Малов А.М., Сибиряков В.К., Глушков Р.К., Лапина Н.В., Шемаев М.Е.

*Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
«Институт токсикологии Федерального медико-биологического агентства»*

Россия, Санкт-Петербург, 192019, ул. Бехтерева, д.1.

“Institute of Toxicology” of Federal Medico-Biological Agency,

Russian Federation, Saint – Petersburg, 192019, Bekhtereva street, 1.

E-mail: malexmish@rambler.ru

Резюме

В статье обобщены результаты исследований получения образцов мочи с заданными концентрациями свинца для создания стандартного образца состава мочи, содержащей свинец. Дан анализ возможных методических подходов к получению референтного материала, представлены продукты, оборудование и технологии.

Ключевые слова: референтный материал, моча, свинец, стандартный образец

**CREATING A REFERENCE MATERIAL FOR THE MANUFACTURE OF A
STANDARD SAMPLE OF URINE CONTAINING LEAD**

Malov A.M., Sibiryakov V.K., Glushkov R.K., Lapina N.V., Shemaev M.E.

«Institute of Toxicology» of Federal Medico-Biological Agency of Russia

Abstract

The article summarizes the results of studies of obtaining urine samples with specified concentrations of lead to create a standard sample of the composition of urine containing lead (SRM). The analysis of possible methodological approaches to obtaining reference material is given, products, equipment and technologies are presented.

Key words: reference material, urine, lead, standard sample

Введение

Свинец является самым тоннажным из приоритетных персистентных неорганических экотоксикантов нашего времени. Несмотря на предпринимаемые организационные меры по запрещению использования свинца в некоторых производствах и продуктах, усовершенствование технологических процессов, свинец широко используется в металлургии, машиностроении, химической и электротехнической промышленности [1,2]. Исследования показывают, что содержание свинца год от года в

окружающей среде только увеличивается. Ухудшающаяся экологическая обстановка сказывается на состоянии биосферы, в частности, на здоровье людей, проживающих в этой экологической системе [3-6].

Широкое использование свинца в различных сферах жизни человека, с одной стороны, и высокая токсичность этого металла (первый класс опасности), с другой [1,3], стимулируют исследование различных аспектов действия этого металла на организм человека (нозологическая единица МКБ-10 – «Т56.0 Токсическое действие свинца и его соединений»), которое невозможно без надежных способов измерений содержания этого металла в биологических средах, в частности, в моче. Исследование мочи на содержание свинца представляет интерес не только как способ оценки состояния почек, как одной из мишеней действия этого токсиканта, но и как способ неинвазивного обследования организма, особенно детского, на носительство свинца [7,8].

Известны физико-химические принципы анализа свинца, разработаны методы анализа этого металла в некоторых биологических средах, в том числе в моче. Атрибутом данных методов исследования являются стандартные материалы, образцы состава анализируемых биосред, содержащие нормированное количество токсиканта, свинца в данном случае. Анализ результатов исследования с использованием стандартных материалов, стандартных образцов (СО) состава исследуемых биосред, делает относительные величины, получаемые на различного рода анализаторах, абсолютными.

За рубежом такие СО широко используются, существует мировая практика производства и применения стандартных продуктов разного уровня сертификации. Это американские SRM и CRM, европейские BCR, немецкие ClinChek®- Control и ClinChek®- Calibrator, канадские DORM, RM, LUTS, TORT и DOLT. За рубежом при опубликовании данных аналитических исследований считается обязательным ссылаться на СО, использованные при проведении соответствующей работы [9].

Материальную основу СО состава мочи, содержащей свинец, может представлять только адекватный референтный материал, а именно продукт, полученный на основе мочи, в которую введен этот токсикант.

Специалисты ФГБУН ИТ ФМБА России обладают большим опытом работ в области создания СО состава биологических сред, содержащей токсичные металлы. В период 2008-2013 гг. Институте были разработаны и внесены в Государственный реестр утвержденных типов СО с соответствующими регистрационными номерами стандартные образцы состава крови, содержащей свинец, ртуть, кадмий, бериллий и таллий [10-15].

Перечисленные стандартные образцы также включены в Реестр межгосударственных стандартных образцов состава и свойств веществ и материалов [12-16].

Несмотря на накопленный опыт разработки СО состава крови, содержащей токсичные металлы, работа с мочой потребовала учета особенностей этой биосреды, новых требований к создаваемому продукту, освоения специальных приемов работы и технологических решений.

В рамках госзаданий ФМБА России в Институте в период 2012-2016 гг. были разработаны методики получения образцов референтных материалов мочи для создания СО состава мочи, содержащей ртуть [17] и кадмий [18], и получены соответствующие референтные материалы.

Референтный материал мочи, для создания СО состава мочи, содержащей свинец, может быть получен на основе мочи человека или близкой по составу к человеческой, то есть иметь матрицу, подобную анализируемому материалу, что позволит использовать стандартный образец без ограничения применимости к тому или иному методу исследования.

Анализ материалов литературы, а также результаты собственных исследований, свидетельствуют о том, что в качестве такой мочи может быть использована моча лабораторных животных. При этом оптимальным, видом лабораторных животных для получения образцов мочи с заданными концентрациями свинца, являются белые крысы [17,18]. По физико-химическим и биохимическим свойствам в аспекте обсуждаемой проблемы моча крыс сопоставима с мочой человека, при этом целесообразно использовать белых крыс-самцов линии Wistar. Крысы этой линии, как известно [19], являются одной из наиболее репрезентативных групп данного вида животных, как по морфометрическим, так и по большинству физиологических показателей по сравнению с беспородными животными.

Целью проведенных исследований, представленных в настоящей публикации, являлась разработка методики, позволяющей изготовить референтный материал для создания СО состава мочи, содержащей свинец и получить с помощью этой методики требуемый продукт – референтный материала, являющийся основой данного СО.

При формировании этой методики были использованы разработанные в ФГБУН ИТ ФМБА России патенты Российской Федерации на изобретения № 2431665, № 2567047 и № 2646161 [20-22].

Материалы и методы

Моча животных. Для получения образцов мочи животных использовались белые крысы-самцы линии «Вистар» массой в диапазоне от 180 г до 220 г, выращенные в ФГУП «Питомник лабораторных животных «Рапполово». Для кормления животных применяли кормосмесь К-58 по ТУ 9296-00101538658-95 или кормосмесь «Чара». После трехдневной выдержки в виварии с целью адаптации и выбраковки больных животных крыс взвешивали и делили на опытную и контрольную группы. Опытным животным внутримышечно вводили физиологический раствор Рингер-Локка, в который был добавлен ацетат свинца $(Pb(CH_3COO)_2 \cdot 3H_2O)$, квалификации «чда») в суточных дозах от 15 мг/кг до 60 мг/кг в зависимости от цели исследования. Растворы ацетата свинца вводили однократно ежедневно в течение первых трех суток. Крысам контрольной группы в таком же режиме в/м вводили раствор Рингер-Локка. Все растворы вводили из расчета 0,1 мл на 100 г массы крыс. Во избежание инфильтрации тканей при инъекции, растворы вводили поочередно в мышцы бедра левой и правой задних лап животного.

После последнего внутримышечного введения ацетата свинца у крыс опытных групп проводили круглосуточный сбор мочи в период с первых по двадцатые сутки. С этой целью животных помещали на сутки в обменные клетки фирмы «Foldex». В каждой обменной клетке в течение суток содержалось по две крысы, получали суточную мочу двух животных. Кормление животных в день сбора мочи не проводилось. Моча самотеком поступала в пластиковый контейнер объемом 20-25 см³.

В интервалах между суточными сборами мочи животных содержали в стационарных условиях, животные получали корм и воду.

Моча доноров. Моча была получена на основе информированного согласия пациентов при плановом обследовании 31 пациента клинико-диагностической лаборатории консультативно-диагностической поликлиники ФГБУН ИТ ФМБА России. Возраст пациентов находился в диапазоне от 2-х до 77-ми лет, соотношение полов пациентов было примерно 1:1. Моча в равных объемных долях сливалась в одну емкость, перемешивалась и хранилась в холодильник при температуре 5 ± 2 °C. Таким образом, был создан банк донорской мочи. Из этой мочи изготовлены 2 образца модифицированной донорской мочи путем добавления в эти образцы ацетата свинца из расчета содержания свинца в первом образце 220 мкг/дм³ и 400 мкг/дм³ во втором образце. Данные расчетные концентрации были выбраны исходя из предусмотренного для настоящего исследования диапазона концентраций свинца (от 150 мкг/дм³ до 600 мкг/дм³) в образцах мочи [19], предназначенной для получения референтного материала.

Методы анализа образцов мочи.

Содержание свинца в моче на различных этапах исследования определяли на анализаторах «АВА-2», «АВА-3», «МГА-915⁺» и «Element-2» [23]. Работу на анализаторе «АВА-2» и «АВА-3» проводили в соответствии с МВИ № 36-03 «Методика выполнения измерений содержания кадмия, свинца, меди, цинка в биообъектах (кровь, моча) методом инверсионной вольтамперометрии» (свидетельство об аттестации методики выполнения измерений от 14.12. 2003 г.)

При использовании анализатора «МГА-915⁺» определение свинца выполняли в соответствии с МУК 4.1.1896-04 «Атомно-абсорбционное определение массовых концентраций свинца, кадмия, цинка и никеля в моче».

Определение содержания свинца в моче при использовании анализатора «Element-2» выполняли в соответствии с МУК 4.1.1482-03.

Общий анализ мочи выполнялся на анализаторе Combyliser 13 согласно инструкции по эксплуатации к этому прибору, валидность его работы проверяли с помощью СО мочи Liquichek™ Urinalysis Control, Levels1 and 2 (BIO-RAD, USA).

При оформлении материалов использованы прикладные программы лицензионной ОС Windows 7. Для статистической обработки данных применена программа Биостат.

Результаты и обсуждение

На первом этапе исследования выполнен эксперимент на лабораторных животных для получения образцов мочи с концентрациями свинца от 150 мкг/дм³ до 600 мкг/дм³ [23]. С этой целью проведена парентеральная затравка крыс-самцов линии Wistar раствором ацетата свинца в соответствии с выше изложенной методикой в трех дозах: 15 мг/кг, 45 мг/кг и 60 мг/кг с круглосуточным сбором мочи у опытных животных в первые, пятые, восьмые, тринадцатые, пятнадцатые и двадцатые сутки после последнего внутримышечного введения ацетата свинца.

Таблица 1 – Содержание свинца в моче крыс в ходе эксперимента (мкг/дм³)

Дозы свинца	№ образца мочи	Сроки сбора образцов мочи (сутки)					
		1	5	8	13	15	20
15 мг/кг	1	146	78	493	323	3020	1890
	2	109	152	223	517	1410	412
	3	148	297	354	1200	524	1140
	4	162	430	810	1930	2830	958
Среднее значение		141	239	470	992	2420	1100
45 мг/кг	1	357	227	708	745	6830	3480
	2	311	280	249	854	2260	771
	3	405	495	517	2560	6210	8480

	4	276	345	459	1020	3580	5060
Среднее значение		337	337	483	1295	4720	4448
60 мг/кг	1	527	307	1380	2940	7010	5340
	2	442	357	923	831	2140	694
	3	1260	726	1530	6220	13600	16600
	4	290	762	1000	3460	3930	4130
Среднее значение		630	538	1208	4201	6670	6691
Контроль	1	36					
	2	112					
Среднее значение		74					

Аналогичным образом в течение восьмых суток после последнего внутримышечного введения физиологического раствора Рингер-Локка без ацетата свинца проводился сбор мочи у контрольных крыс. Полученные образцы мочи подвергали анализу на содержание в ней свинца и общему анализу.

Данные о содержании и динамике изменения содержания свинца в моче крыс в приведенных условиях эксперимента представлены в таблице 1 и на рисунках 1, 2 и 3.

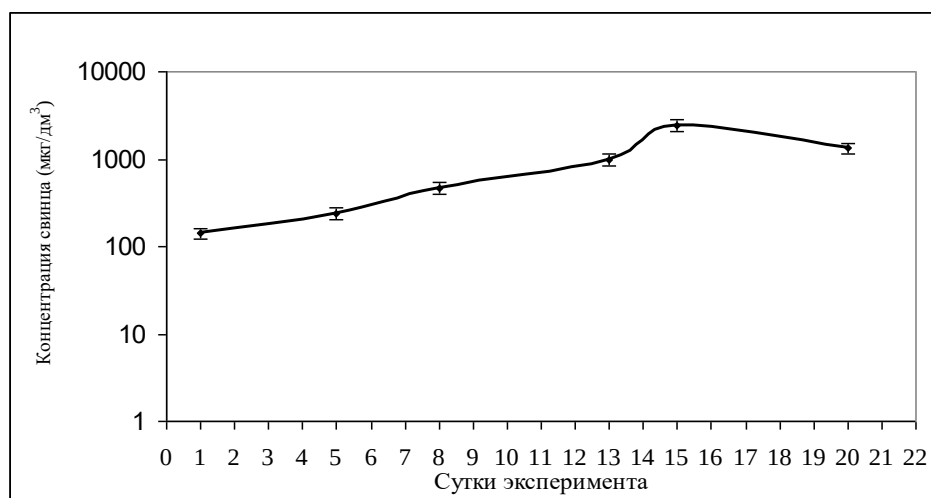


Рисунок 1 – Динамика изменения содержания свинца в моче крыс при в/м затравке ацетатом свинца в дозе 15 мг/кг, выраженная в логарифмическом масштабе (по свинцу)

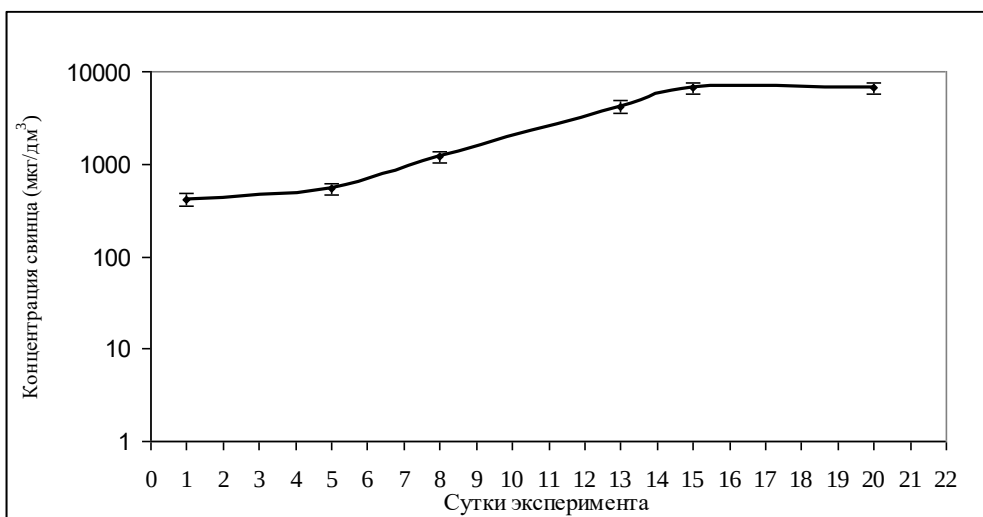


Рисунок 2 – Динамика изменения содержания свинца в моче крыс при в/м затравке ацетатом свинца в дозе 45 мг/кг, выраженная в логарифмическом масштабе (по свинцу)

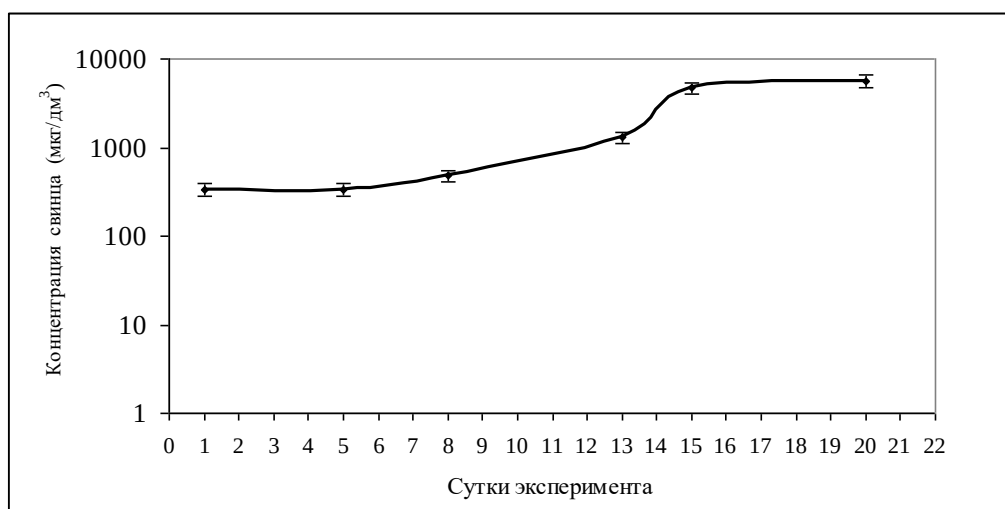


Рисунок 3 – Динамика изменения содержания свинца в моче крыс при в/м затравке ацетатом свинца в дозе 60 мг/кг, выраженная в логарифмическом масштабе (по свинцу)

Анализ данных таблицы 1 показывает, что в зависимости от дозы необходимое содержание свинца в моче (от 150 мкг/дм³ до 600 мкг/дм³) можно было получать начиная с 5-го дня эксперимента и до его окончания, например, разбавляя эту мочу с высокими концентрациями свинца контрольной мочой с низким содержанием токсиканта. Однако результаты проведенного общего анализа мочи крыс [24] говорят о том, что начиная примерно с 8-х суток, происходят негативные изменения в показателях общего анализа мочи, причем, чем выше доза свинца, тем эти изменения наступают раньше, наблюдаются существенные отличия от контрольной мочи. Особенно четко проявляются изменения в

количестве уробилиногена, содержании некоторых форменных элементов и, особенно, в кислотности мочи, которая снижается до pH 9,0. Эти обстоятельства свидетельствуют о целесообразности точки забора мочи на 8-е сутки.

Рисунки 1, 2 и 3 отражают в графическом виде усредненные изменения содержания свинца в моче при разных дозах затравки крыс. Из этих рисунков видно, что примерно до 10-13-х суток происходит линейное нарастание концентрации свинца. С 13-х по 15-е сутки происходят, по-видимому, некоторые изменения в обменных процессах у крыс и затем наступает стабилизация концентрации свинца, она перестает увеличиваться. Эти процессы также коррелируют с изменениями показателей общего анализа мочи [24].

Рассмотрение результатов проведенного эксперимента выявило принципиальную возможность получения образцов мочи животных (белых крыс) с необходимым содержанием в ней свинца. При этом в ходе исследований были установлены и определенные ограничения, которые необходимо учитывать при использовании данного методического подхода. Полученные данные показали, что доза свинца 15 мг/кг недостаточна для гарантированного получения требуемого результата. В то же время доза свинца в 60 мг/кг является чрезмерной и приводит к существенным изменениям показателей общего анализа мочи. Наиболее оптимальный результат был получен при затравке крыс ацетатом свинца в дозе 45 мг/кг, что подтверждается также данными анализа образцов мочи, представленными в таблице 2.

Таблица 2 – Данные анализа образцов крысиной мочи на содержание свинца, полученные тремя независимыми аналитическими методами (мкг/дм³)

Образцы мочи	Метод анализа, вид анализатора		
	Инверсионная вольтамперометрия «АВА-2»	Атомно-абсорбционный спектрометрия «МГА-915 ⁺ »	Масс-спектрометрия с индуктивно связанной плазмой. Element-2
Контрольные	48,0±3,2	43,6±5,7	40,4±3,2
Опытные, доза затравки 45 мг/кг	267,0±32,9	256,7±30,8	244,6±17,1

Сопоставление данных анализов одного того же образца мочи тремя различными методами на содержание свинца (таблица 2), во-первых, свидетельствует о систематическом отличии результатов среди контрольных и опытных проб. Хотя сами по себе эти отличия не критичны. Во-вторых, метод инверсионной вольтамперометрии дает наибольшие значения содержания свинца. Есть подозрение, что осадок, выпадающий в моче и имеющий более высокое содержание свинца, чем надосадочная жидкость, не всегда поступает в аналитический канал спектрометров.

Итогом данного этапа исследования явилась разработка методики «Получение заданных концентраций свинца в моче лабораторных животных» [24].

Эксперименты и результаты, полученные при этом, позволили определиться с дозами затравки животных (крыс) ацетатом свинца, сроками забора мочи и другими показателями для возможного получения референтного материала с заданными концентрациями свинца.

Учитывая медицинскую направленность настоящей работы, целесообразно было оценить возможность получения мочи, имеющей необходимую концентрацию свинца – основы для соответствующего референтного материала, на основе донорской мочи. Таким образом, перед данным этапом исследования стояли задачи: получение донорской и крысиной мочи, содержащих заданные концентрации свинца; сопоставление этих двух продуктов; выбор оптимального образца мочи; на основе разработанной методики получить необходимый референтный материал.

Образцы донорской мочи, как указывалось в разделе материалы и методы, получали от пациентов консультативно-диагностической поликлиники ФГБУН ИТ ФМБА России. Содержание свинца в моче анализировали методом инверсионной вольтамперометрии на анализаторе «АВА-3».

Установлено, что среднеарифметическое значение содержания свинца в выборке составило $1,31 \pm 0,44$ мкг/дм³ (n=31), медианное значение равно 0,9 мкг/дм³ при минимальном значении 0,18 мкг/дм³ и максимальном значении 14,3 мкг/дм³.

Образцы мочи в равных объемных долях сливались в одну емкость, перемешивались и хранились в холодильнике при температуре 4 ± 2 °С. Таким образом, был создан банк донорской мочи со средним содержанием свинца в ней равным $1,52 \pm 0,14$ мкг/дм³. Из этой мочи, путем добавления в нее ацетата свинца были получены два образца модифицированной донорской мочи с содержанием свинца в требуемом диапазоне концентраций: первый образец (№ 1) модифицированной мочи по расчетам должен был содержать свинец в концентрации 220 мкг/дм³, второй (№ 2), более концентрированный образец – 400 мкг/дм³.

Образцы модифицированной и немодифицированной мочи были подвергнуты анализу на содержание в них свинца. Результаты исследования представлены в таблице 3.

Таблица 3 – Значения концентраций свинца в образцах модифицированной и немодифицированной донорской мочи

Образцы мочи	Среднее значение	Число измерений	Стандартн. отклонение	Расчетное значение
	мкг/дм ³		мкг/дм ³	мкг/дм ³

Модифицированная моча, образец № 1	259	5	34	220
Модифицированная моча, образец № 2	388	5	58	400
Немодифицированная моча	1,52	5	0,14	—

Из данных таблицы 3 следует, что экспериментально измеренные величины содержания свинца в образцах мочи близки расчетным значениям.

На анализаторе мочи Combilyser 13 был произведен общий анализ образцов модифицированной и немодифицированной мочи. Полученные результаты [25] свидетельствовали о том, что модификация мочи, то есть моча с добавлением в нее неорганической соли свинца, не меняет показателей общего анализа, они остаются в допустимых пределах.

Для сравнительной оценки с данными, полученными с использованием донорской мочи, был выполнен эксперимент для получения мочи крыс после затравки животных ацетатом свинца по методике, разработанной в ходе выполнения предыдущего этапа исследований (доза 45 мг/кг и забор мочи на 8-е сутки после третьего введения ацетата свинца). Полученные результаты представлены в таблице 4.

Таблица 4 – Концентрация свинца в моче опытных и контрольных крыс (мкг/дм³) при в/м затравке ацетатом свинца в дозе 45 мг/кг (по свинцу)

Группы крыс	Среднее арифм.	Медиана	Мин. знач.	Макс. знач.
Опытная	246,6±40,8	187	98,3	557
Контрольная	24,2±12,8	17,5	6,1	49

Как следует из данных таблицы 4, установленные в настоящем эксперименте значения концентрации свинца в моче опытных крыс практически аналогичны таковым, полученным в ходе предыдущего этапа исследования и представленным в таблице 2.

Таким образом, проведенные исследования показали принципиальную возможность получения мочи с требуемыми концентрациями свинца методом *in vitro* на основе донорской мочи, а также в экспериментах с крысами, методом *in vivo*. В первом случае получается раствор соли свинца в моче, во втором – моча, содержащая свинец. Более детальный анализ продуктов показал, что они неравнозначны, в частности, по распределению свинца в матрице мочи, которая гетерогенна как по структуре, так и химическому составу.

В норме, в свежей моче в зависимости от условий хранения, кислотности и других обстоятельств можно через некоторое время наблюдать осадок, представленный в основном белковыми компонентами. Как правило, моча патологических состояний (нарушения в работе почек, нарушения обменных процессов, вызванные действием ТМ)

дает более обильный осадок, подобный наблюдаемому у крыс в норме. Данные анализа показывают, что свинец неравномерно распределяется между осадком и надосадочной жидкостью, в осадке его концентрация гораздо больше.

При добавлении ацетата свинца в мочу (метод *in vitro*) металл практически равномерно распределяется между осадком и надосадочной жидкостью, т.е. этот продукт не является аналогом естественной мочи, в которую в результате метаболических процессов внедрен свинец. Это дает основание считать, что полноценный образец состава мочи, содержащей свинец, должен быть изготовлен на основе мочи крыс, именно этот продукт может быть использован в качестве соответствующего референтного материала.

Препятствием для использования донорской мочи в качестве основы для референтного материала соответствующего СО может явиться также отнесение донорской мочи по отечественным санитарно-гигиеническим нормативам к условно инфицированным материалам – Методические рекомендации Центра Госсанэпиднадзора в Санкт-Петербурге [26]. Это обстоятельство накладывает определенные ограничения на обращении, как с самой мочой, так и с продуктами ее переработки, и при их трансграничном перемещении. Препятствий для крысиной мочи в этом плане не установлено.

Получение крысиной мочи сопряжено с известными расходами, но путем рационализации технологии ее получения [9,17,18,21,22,24,27] возможно снижение расходов. Например, многократной (многодневной) высадкой крыс в обменные клетки для получения достаточного количества мочи. Кроме того, использование крыс самцов определенной линии, например, Wistar, регламентирует получение требуемого биологического материала, делает его однородным, что позволяет обеспечить технологичность процесса получения соответствующего референтного материала.

Таким образом, анализ полученных экспериментальных данных, а также материалы информационных источников, позволяют заключить, что для приготовления референтного материала состава мочи, содержащей свинец, предпочтительным по сравнению с мочой доноров, является использование крысиной мочи.

Из полученной экспериментальным путем крысиной мочи, содержащей необходимую концентрацию свинца, был создан банк композитной мочи. Расфасованные образцы этой мочи помещали не менее чем на пять часов в морозильник с температурой ниже -13°C , после чего подвергали лиофилизации.

Путем добавления во флакон с лиофилизатом известного объема дистиллированной воды получали восстановленную мочу, в которой определяли

содержание свинца. Результаты проведенного анализа показали, что отличие между исследованными образцами композитной и восстановленной мочой по содержанию свинца не превышало 5 %.

На основе отработанных приемов и полученных экспериментальных данных была разработана методика «Способ приготовления образцов референтного материала мочи, содержащей свинец» [25]. В соответствии с данной методикой основным показателем, характеризующим получаемый материал, является концентрация свинца. Согласно прописанной процедуре на конечной стадии методики из референтного материала получается образец восстановленной мочи по своим свойствам максимально приближенный к исходному нативному материалу – композитной моче, представляющей собой крысиную мочу с содержанием свинца в диапазоне от 150 мкг/дм³ до 600 мкг/дм³.

Для последующего исследования во флаконы с лиофилизатом добавляли 5 см³ дистиллированной воды и получали восстановленную мочу. Полученная восстановленная моча была подвергнута анализу на содержание свинца двумя независимыми методами: вольтамперометрическим на анализаторе «АВА-3» и атомно-абсорбционным на анализаторе «МГА-915⁺». Для сравнительной оценки одновременно с анализом образцов восстановленной мочи были исследованы указанными методами и образцы композитной мочи, из которых готовились референтные материалы. Полученные результаты представлены в таблице 5.

Таблица 5 – Результаты анализа на содержание свинца в образцах восстановленной и композитной мочи на анализаторах «АВА-3» «МГА-915⁺» (мкг/дм³)

Образцы мочи	Метод анализа, вид анализатора	
	Инверсионная вольтамперометрия «АВА-3»	Атомно-абсорбционный спектрометрия «МГА-915 ⁺ »
Восстановленная моча	245,0±11,5	286,7±55,6
Композитная моча	256,3±4,7	281,5±17,4

Как следует из таблицы 5, данные измерения содержания свинца в образцах восстановленной и композитной мочи на анализаторе «АВА-3» и «МГА-915⁺» по аттестованным методикам выполнения измерений продемонстрировали ожидаемые и хорошо совпадающие между собой результаты, статистически не отличающиеся друг от друга.

Аликвоты восстановленной и композитной мочи были подвергнуты общему анализу на анализаторе мочи Combyliser 13. По основным показателям этого анализа восстановленная моча не отличалась от композитной мочи [28].

Таким образом, результаты, полученные на данном этапе исследования, свидетельствуют о возможности получения необходимого референтного материала для создания СО состава мочи с требуемым содержанием свинца

Заключение

На основании анализа и обработки ранее представленных в настоящей статье экспериментальных данных, разработана методика получения образцов референтного материала мочи для создания СО состава мочи, содержащей свинец [28].

В методике поэтапно описаны операции получения референтного материала состава мочи, содержащей свинец. Методику можно разделить на три независимых блока: создание банка мочи, содержащей свинец; получение композитной мочи с заданными концентрациями свинца; лиофилизация композитной мочи и получение референтного материала с последующим выборочным анализом референтного материала на содержание свинца.

Выполненный патентный анализ свидетельствует о том, что разработанная методика является оригинальной, позволяющей создать референтный материал – основу СО состава крови, содержащей свинец.

Литература

- 1 Куценко С.А. Основы токсикологии. – СПб: ООО Изд. «Фолиант», 2004. – 720 с.
- 2 Дмитриев Д.А. Влияние свинца на здоровье человека: современные аспекты / В сборнике научных статей по материалам VII Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, посвященной Международному году Периодической таблицы химических элементов, 23 мая 2019. – Чебоксары, 2019. – С. 78-82.
- 3 Привалова Л.И., Канцельсон Б.А., Гурвич В.Б. и др. Свинец в среде обитания как фактор риска для здоровья населения // Журнал Рос. хим. об-ва им. Д.И. Менделеева. – 2004. – Т. XLVIII, № 2. – С. 87-93.
- 4 Шестова Г. В., Ливанов Г. А., Остапенко Ю.Н. и др. Опасность хронических отравлений свинцом для здоровья населения // Медицина экстремальных ситуаций. – 2012. – № 4. – С. 65-76.
- 5 Скальный А.В., Быков А.Т., Лимин Б.В. Диагностика, профилактика и лечение отравлений свинцом. – М.: Всероссийский центр медицины катастроф «Защита», 2002. – 52 с.

6 Новикова М. А., Пушкарев Б.Г., Судаков Н.П., Никифоров С.Б., Гольдберг О.А., Явербаум П.М. Влияние хронической свинцовой интоксикации на организм человека // Сибирский медицинский журнал. – 2013. – № 2. – С. 13-16.

7 Шафран Л.М., Большой Д.В., Пыхтеева Е.г. Содержание тяжелых металлов в биосредах больных различного профиля как маркер токсичных нефропатий //Актуальные проблемы транспортной медицины.– 2009.– № 1(15).– С. 29-36.

8 Зубакина Е.А., Иваненко Н.Б., Столярова Н.В., Ганеев А.А., Кашуро В.А., Байбуз Д.В., Безручко М.М. Прямое определение содержания ртути и свинца в крови беременных женщин и влияние их уровня на возникновение потерь беременности ранних сроков // Токсикологический вестник. – 2019. – №6. – С. 56-61.

9 Малов А.М. Стандартные образцы в медико-биологических исследованиях // Стандартные образцы. – 2016. – № 3. – С. 38-46.

10 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.

11 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. научн. конф. с международным участием. Санкт-Петербург, 19-20 мая 2011 г. СПб: Фолиант, 2011. – С. 73-74.

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

13 Сибиряков В.К., Иваненко А.А., Малов А.М., Горяева Л.И. и др. Разработка стандартного образца состава крови, содержащей бериллий // Медицина экстремальных ситуаций. – 2014. – № 4 (50). – С. 73-81.

14 Сибиряков В.К., Иваненко А.А., Малов А.М., Рутковский Г.В., Горяева Л.И. Совершенствование средств и методов лабораторной диагностики при определении таллия в крови человека // Medline.ru. – 2014. – Т. 15. – С. 381-393.

15 Сибиряков В.К., Малов А.М., Глушков Р.К., Марченко М.В., Рутковский Г.В., Горяева Л.И. Разработка стандартных образцов состава крови, содержащей токсичные металлы: свинец, ртуть, кадмий, бериллий и таллий // Медицина экстремальных ситуаций. – 2017. – № 4. – С. 80-94.

16 Выписка из реестра межгосударственных стандартных образцов состава и свойств веществ и материалов государств-участников «Соглашения о согласованной политике в области стандартизации, метрологии и сертификации» / г. Минск: Бюро по стандартам, 2018. – 2 с.

17 Экспериментальное обоснование получения образцов мочи с заданными концентрациями ртути с целью создания стандартного образца (СО) состава мочи, содержащей ртуть. Разработка методики получения образцов референтного материала СО мочи, содержащей заданные концентрации ртути [Текст]: отчет о НИР (заключит.) : 616-07 / ФГБУН ИТ ФМБА России; рук. В.А. Кашуро; исполн.: А.М. Малов, В.К. Сибиряков [и др.]. – СПб, 2014. – 71 с.– Библиогр.: с. 17-18. – № ГР 01201260979. – Инв. № 499.

18 Экспериментальное обоснование получения образцов мочи с заданными концентрациями кадмия с целью создания стандартного образца (СО) состава мочи, содержащей кадмий. Разработка методики получения образцов референтного материала СО мочи, содержащей заданные концентрации кадмия [Текст]: отчет о НИР (закл.) : 616-07 / ФГБУН ИТ ФМБА России; рук. А.В. Носов; исполн.: А.М. Малов, В.К. Сибиряков [и др.]. – СПб, 2016. – 69 с.– Библиогр.: с. 18. – № ГР 01201459135. – Инв. № 534.

19 Бландова З.К., Душкин В.А., Малашенко А.М., Шмидт Е.Ф. Линии лабораторных животных для медико-биологических исследований.– М.: Наука, 1983. – 190 с.

20 Пат. 2431665 Российская Федерация, МПК (2010.01) C12N 5/07. Способ получения биологических референтных материалов для производства стандартных образцов состава этих материалов, содержащих токсичные металлы и биологический материал, полученный этим способом (варианты) / Малов А.М., Сибиряков В.К. и др.; заявитель и патентообладатель Федеральное государственное учреждение науки «Институт токсикологии» Федерального медико-биологического агентства. – № 2009142630/10; заявл. 18.11.2009; опубл. 20.10.2011, Бюл. № 29. – 15 с.

21 Пат. 2657047 Российская Федерация, МПК (2010.01) C12N 5/07. Способ получения биологического референтного материала для производства стандартных образцов состава мочи, содержащей токсичный металл, и материал, полученный этим способом / Малов А.М., Сибиряков В.К. и др.; заявитель и патентообладатель Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт токсикологии Федерального медико-биологического агентства». – № 2014145669; заявл. 13.11.2014; опубл. 27.10.2015, Бюл. № 30. – 8 с.

22 Пат. 2646161 Российская Федерация, МПК (2006.01) G 12 N 5/16, G 01 N 1/28. Способ получения биологического референтного материала для производства стандартных образцов жидкой биологической среды и материал, полученный этим способом / Малов А.М., Сибиряков В.К., Глушков Р.К., Иванов М.Б., заявитель и патентообладатель Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт токсикологии Федерального медико-биологического агентства». – 2016148783; заявл. 12.12.16; опубл. 01.03.18, Бюл. № 7. – 2 с.

23 Соловьев Н.Д., Иваненко Н.Б., Иваненко А.А., Кашуро В.А. Определение микроэлементов в биологических жидкостях методом ААС-ЭТА с Зеемановской коррекцией фона // Вестник ОГУ. – 2011 – №34 (15). – С. 127-130.

24 Экспериментальное обоснование получения образцов мочи с заданными концентрациями свинца с целью создания стандартного образца (СО) состава мочи, содержащей свинец. Получение образцов мочи животных, содержащей заданные концентрации свинца. [Текст]: отчет о НИР (промеж.): 616-07 / ФГБУН ИТ ФМБА России; рук. А.М. Малов; исполн.: В.К. Сибиряков [и др.]. – СПб, 2017. – 52 с. – Библиогр.: с. 15 – 16. – № ГР 01201459135. – Инв. № 549.

25 Экспериментальное обоснование получения образцов мочи с заданными концентрациями свинца с целью создания стандартного образца (СО) состава мочи, содержащей свинец. Экспериментальное обоснование выбора оптимального образца мочи (животных или человека) для приготовления референтного материала СО мочи, содержащей свинец. [Текст]: отчет о НИР (промеж.): 543.62:84 / ФГБУН ИТ ФМБА России; рук. А.М. Малов; исполн.: В.К. Сибиряков [и др.]. – СПб, 2018. – 35 с. – Библиогр.: с. 17. – Рег. № НИР АААА-А17-117040519233-9. – Инв. № 563.

26 Методические рекомендации «Организация работы клинико-диагностических лабораторий по предупреждению инфицирования пациентов и персонала вирусами гепатитов В и С и иммунодефицита человека». Центр Госсанэпиднадзора в Санкт-Петербурге, 29 декабря .2000 г.

27 Малов А. М., Сибиряков В. К., Глушков Р. К. Методология и практика создания референтных материалов и стандартных образцов состава биологических сред, содержащих токсичные металлы // Донозоология и здоровый образ жизни. – 2017. – № 1 (20). – С. 16-19.

28 Экспериментальное обоснование получения образцов мочи с заданными концентрациями свинца с целью создания стандартного образца (СО) состава мочи, содержащей свинец. Разработка методики получения образцов референтного материала

СО мочи, содержащей заданные концентрации свинца. [Текст]: отчет о НИР (заключит.): 543.62:84 / ФГБУН ИТ ФМБА России; рук. А.М. Малов; исполн.: В.К. Сибиряков [и др.].— СПб, 2019.— 81 с.— Библиогр.: с. 20. — Рег. № НИР АААА-А17-117040519233-9. — Инв. № 579.