

DOI: <https://doi.org/10.60797/BMED.2025.4.4>

РАЗРАБОТКА СТАНДАРТНЫХ ОБРАЗЦОВ СОСТАВА БИОЛОГИЧЕСКИХ СРЕД

Научная статья

Малов А.М.^{1,*}, Лапина Н.В.²

¹ ORCID : 0000-0003-2192-3042;

² ORCID : 0000-0002-3418-1095;

^{1,2} Научно-клинический центр токсикологии имени академика С. Н. Голикова Федерального медико-биологического агентства, Санкт-Петербург, Российская Федерация

* Корреспондирующий автор (malexmish[at]rambler.ru)

Аннотация

Статья посвящена актуальной проблеме отечественной медико-биологической аналитики – разработке, производству и применению стандартных образцов (СО) состава биологических сред, содержащих токсичные металлы.

Целью исследования явилась разработка технологий получения референтных материалов состава биологических сред, содержащих токсичные металл и их метрологическая аттестация с целью признания государственными стандартными. Работа по метрологической аттестации продуктов выполнена совместно с ФГУП УНИИМ.

На опыте создания таких продуктов во ФГБУ НКЦТ им. С.Н. Голикова ФМБА России в статье показаны основные методические подходы в развитии этого направления научно-прикладных исследований – выбор биосред и токсичных металлов, способов введения металлов в матрицу биоматериалов, примененные спектрометрические методы анализа металлов.

В результате экспериментальных исследований были получены следующие стандартные образцы состав крови внесенные в Государственный реестр средств измерений (ГРСИ РФ): СО BL-Pb – ГСО 9104-2008; СО BL-Hg – ГСО 9653-20104; СО BL-Me – ГСО 9940-2011; СО BL-Cd – ГСО 10128-201; СО BL-Be – ГСО 10129-2012; СО BL-Tl – ГСО 10236-2013.

На основе запатентованного изобретения разработан лабораторный регламент унифицированной технологии изготовления мультиэлементных референтных материалов состава жидких биологических сред широкого концентрационного диапазона и состава металлов.

Делается вывод о необходимости продолжения работ по разработке новых СО, содержащих металлы, для медико-биологической аналитики и налаживанию производства утвержденных типов стандартных образцов состава биологических сред.

Ключевые слова: стандартные образцы, биологические среды, токсичные металлы.

DEVELOPMENT OF STANDARD SAMPLES OF BIOLOGICAL ENVIRONMENT COMPOSITION

Research article

Malov A.M.^{1,*}, Lapina N.V.²

¹ ORCID : 0000-0003-2192-3042;

² ORCID : 0000-0002-3418-1095;

^{1,2} Scientific and Clinical Center of Toxicology named after Academician S. N. Golikov of the Federal Medical and Biological Agency, Saint-Petersburg, Russian Federation

* Corresponding author (malexmish[at]rambler.ru)

Abstract

The article is dedicated to the urgent problem of domestic medical and biological analytics – the development, production and application of standard samples (SS) of composition of biological environment containing toxic metals.

The aim of the study was to develop technologies for obtaining reference materials for composition of biological environment containing toxic metals and their metrological certification in order to recognise them as state standard. The work on metrological certification of products was carried out in cooperation with FSUE UNIIM.

Based on the experience of creating such products in the S.N. Golikov FSBI SCCT FMBA of Russia, the article demonstrates the main methodological approaches in the development of this direction of scientific and applied research – the choice of biosimilars and toxic metals, methods of introducing metals into the matrix of biomaterials, applied spectrometric methods of metal analysis.

As a result of experimental studies, the following reference materials of blood composition were obtained, entered in the State Register of Measurement Devices (SRMD of the Russian Federation): CRM BL-Pb – GCO 9104-2008; CRM BL-Hg – GCO 9653-20104; CRM BL-Me – GCO 9940-2011; CRM BL-Cd – GCO 10128-201; CRM BL-Be – GCO 10129-2012; CRM BL-Tl – GCO 10236-2013.

On the basis of the patented invention, the laboratory regulations of the unified technology of manufacturing multi-element reference materials of composition of liquid biological media of a wide concentration range and composition of metals have been developed.

It is concluded that it is necessary to continue works on development of new SSs containing metals for medical and biological analytics and to establish production of approved types of standard samples of biological media composition.

Keywords: standard samples, biological environment, toxic metals.

Введение

Контаминация окружающей среды токсичными металлами (ТМ) и как следствие интоксикация ими населения – серьезная проблема промышленных стран. Значительное внимание медиков и экологов привлечено к таким приоритетным персистентным неорганическим экотоксикантам как свинец, ртуть и кадмий, хотя и другие ТМ заявляют о себе время от времени и интерес к ним не пропадает. Острота этой проблемы в мире не уменьшается с годами, несмотря на предпринимаемые меры организационного, технологического и медицинского характера; токсическое действие ТМ на здоровье населения и загрязнение этими металлами окружающей среды актуально и для Российской Федерации. Государство, в принципе, обеспокоено этой ситуацией и применяет меры для защиты населения от негативного воздействия ТМ, о чем свидетельствует ФЗ № 52-ФЗ от 30.03.1999 «О санитарно-эпидемиологическом благополучии населения». В 2009 году постановлением Правительства № 791 от 27 октября 2008 года впервые была утверждена Федеральная целевая программа «Национальная система обеспечения химической и биологической безопасности Российской Федерации», которая действовала до 2020 года [1]. Во исполнение Указа Президента Российской Федерации № 97 от 11.03.2019 «Об Основах государственной политики Российской Федерации в области обеспечения химической и биологической безопасности на период до 2025 года и дальнейшую перспективу» постановлением Правительства Российской Федерации утверждена государственная программа «Обеспечение химической и биологической безопасности Российской Федерации» на период 2021-2030 годы. Важным направлением этой программы является контроль содержания токсикантов в объектах окружающей среды и биосредах человека. Примечательно, что в ст. 1 Федерального закона № 102-ФЗ от 26.06.2008 «Об обеспечении единства измерений», регламентирующем аналитическую сторону указанного контроля, в первую очередь указано, что сфера государственного регулирования обеспечения единства измерений в частности распространяется на измерения, которые выполняются при:

- обеспечении пожарной безопасности, безопасности людей на водных объектах;
- выполнении работ по обеспечению безопасных условий и охраны труда;
- осуществлении деятельности в области здравоохранения;
- осуществлении ветеринарной деятельности;
- осуществлении деятельности в области охраны окружающей среды;
- осуществлении деятельности в области гражданской обороны, защиты населения и территорий от чрезвычайных ситуаций природного и техногенного характера [2].

Этот же закон определяет понятия «средство измерений» и «стандартный образец» (СО) и декларирует, что в сфере государственного регулирования обеспечения единства измерений применяются стандартные образцы утвержденных типов [3]. Классификация, общие требования к стандартным образцам, их разработке, испытаниям, утверждению (признанию) и применению закреплены ГОСТ Р 8.753-2011 «Стандартные образцы материалов (веществ)». Таким образом, в системе законодательных актов Российской Федерации прослеживается и устанавливается государственная важность СО в части защиты здоровья населения от действия ТМ и охраны окружающей среды [4].

Цель исследования: разработка технологий создания референтных материалов (РМ) состава биологических сред, содержащих ТМ и их государственная аттестация как СО состава биологических сред, содержащих токсичные металлы.

Методы и принципы исследования

Биосредами, на основе которых велась разработка РМ, содержащих ТМ и соответствующих СО были основные диагностические среды – кровь и моча. Мочу получали от белых беспородных крыс самцов путем их высаживания в обменные клетки на время достаточное для получения нужного объема мочи, до 48-ми часов.

Для изготовления РМ состава крови была опробована донорская кровь, бычья кровь, кровь кроликов и крыс. Крыс и кроликов приобретали в Федеральном государственном унитарном предприятии «Питомник лабораторных животных «Рапполово» Национального исследовательского центра «Курчатовский институт». Содержание животных соответствовало ветеринарным нормативам и требованиям ГОСТ 33044-2014 от 01.08.2015 «Принципы надлежащей лабораторной практики»; для кормления использовали кормосмесь К-58 по ТУ 9296-00101538658-95, для питья – водопроводную воду. Бычью кровь приобретали в племзаводе «Лесное».

Свежие кровь и мочу фильтровали через синтетическую сетку с ячейкой не более 1 мм². В кровь для предотвращения ее свертывания добавляли раствор гепарина. Небольшой объем работы выполнен с применением человеческой донорской крови, которую приобретали на Станции переливания крови Санкт-Петербурга. Но от этого биоматериала пришлось по ряду причин отказаться, главная из которых – санитарно-гигиенические ограничения на работу с потенциально инфицированными материалами [5].

Определение содержания металлов в биосредах производили тем или иным методом в зависимости от конкретной задачи эксперимента и в соответствии с методиками на анализаторы металлов – инверсионная вольтамперометрия (анализатор АВА-3; РФ, Санкт-Петербург, НПП «Буревестник»), атомно-абсорбционная спектрометрия (анализаторы МГА -915, РФ, Санкт-Петербург, ГК «Люмекс»), масс-спектрометрия с индуктивно связанной плазмой, эмиссионная спектрометрия с индуктивно связанной плазмой (анализатор Plasma Quant MS Elite, Analytik Jena GmbH) [6], [7].

Для определения ртути в биосредах был разработан и запатентован метод прямого определения металла на анализаторе ртути РА-915 (RU 2696958).

В качестве источников ТМ для интоксикации животных использованы водорастворимые ацетатные соли соответствующих металлов квалификации х.ч. – в режиме *in vivo*, или аттестованные СО водных растворов ТМ – в режиме экспериментов *in vitro*.

Статистическая обработка результатов измерений выполнена с помощью программы Biostat [8].

Метрологическая аттестация референтных материалов на присвоение типов СО осуществлялась совместно с ФГУП УНИИМ.

Животных содержали в соответствии с требованиями ГОСТ 33044-2014 от 01.08.2015 г. – «Принципы надлежащей лабораторной практики». Исследования соответствовали принципам гуманности, изложенным в Директиве 2010/63/EU Европейского парламента и Совета Европейского Союза по охране животных, используемых в научных целях. Работа контролировалась комиссией по биоэтике ФГБУ НКЦТ им. С.Н. Голикова ФМБА России.

Основные результаты

Цель исследований была обусловленная разработкой технологии получения референтных материалов РМ состава крови и/или мочи, как материальной основы СО. В первых наработках РМ была использована бычья кровь, в которой растворяли известное количество нитрата свинца, так называемая – технология *in vitro*. СО, изготовленные из такого РМ, имели недопустимо большой разброс в величине концентрации аналита в конечном продукте, наблюдалась неудовлетворительная сходимостъ результатов, полученных на различных анализаторах, различными методами анализа (см. таблицу 1).

Причиной могло быть неравномерное распределение свинца, как по объему, так и по форменным элементам крови. В дополнение, технология не является достаточно унифицированной, не предполагает получение РМ нежидких тканей, например, мышечной ткани, ткани печени, почек, в матрицу которых этим способом не удастся инкорпорировать металл.

Таблица 1 - Результаты измерения содержания свинца в крови, обогащенной свинцом методом *in vitro*

DOI: <https://doi.org/10.60797/BMED.2025.4.4.1>

Добавка свинца в кровь (мкг/дм ³)	Методы анализа, анализаторы		
	Инверсионная вольтамперометрия	Атомно-абсорбционная спектрометрия с пламенной атомизацией	Атомно-абсорбционная спектрометрия с электротермической атомизацией
	ISS-820 (мкг/дм ³)	Perkin Elmer (мкг/дм ³)	МГА-915 (мкг/дм ³)
300	214	172	307
500	375	370	520

Предпочтение в последующих разработках было отдано методам *in vivo*, при которых ТМ инкорпорируется в матрицу биосреды естественным, метаболическим путем. Продукты, полученные таким способом, могут считаться самыми адекватными в качестве СО, они могут быть применимы при любых соответствующих методах анализа и пробоподготовки. Была поставлена задача разработать удобную в применении и рациональную по затратам технологию введения ТМ в биосреды животного и получения необходимых биоматериалов.

Первый опыт решения этой задачи заключался в алиментарной интоксикации животных растворимыми солями ТМ. Были опробованы нитратные и ацетатные соли свинца, ртути, кадмия, которые добавляли в питьевую воду при содержании крыс в условиях вивария. Схема подобного эксперимента со свинцом, например, выглядела следующим образом.

Подобранных по весу животных группами по 5-6 особей высаживали в клетки со свободным доступом к корму и питьевой воде. Ежедневно в течение тридцати суток контролировали общую массу животных и объем выпитой воды. При расчетной дозе свинца, в частности, 32 мг/кг на последний день эксперимента фактическая доза интоксикации составила $31,3 \pm 1,87$ см³ (n=24), что вполне соответствовало задаче эксперимента. Подбирая опытным путем концентрации ТМ в питьевой воде и сроки выдерживания животных в таких условиях алиментарной интоксикации, добивались нужных концентраций ТМ в биосредах животного. Все испытанные дозы оказались щадящими для здоровья подопытных крыс, и они благополучно жили длительное время по окончании эксперимента. Сложность в применении этой технологии пероральной интоксикации животных состояла в том, что между дозой интоксикации и содержанием металла в крови не существовало линейной зависимости (см. рисунок 1).

Несмотря на то, что такой подход давал приемлемые результаты и решал поставленную задачу, необходимость ежедневных взвешиваний животных и контроля водопотребления делали такую технологию достаточно хлопотной и затратной. Некоторым недостатком при определенных требованиях являлась невозможность достичь высоких концентраций металлов биосредах, т.к. животные отказывались пить воду с высоким содержанием ТМ (см. рисунок 1).

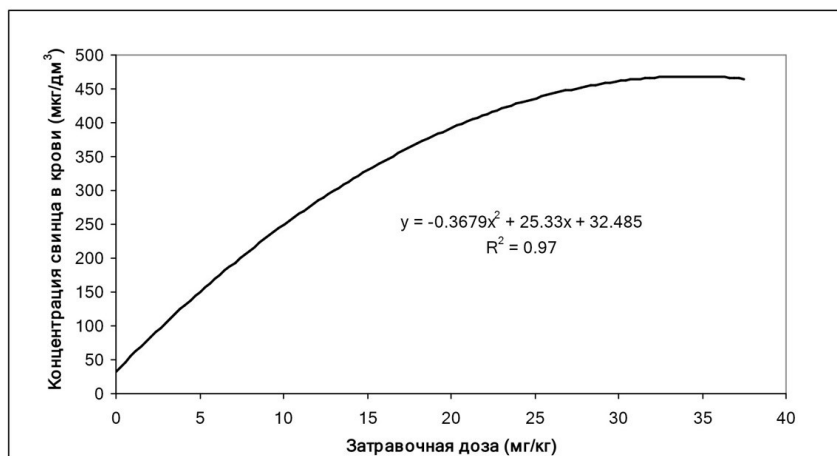


Рисунок 1 - Соотношение между пероральной затравочной дозой свинца и содержанием этого металла в крови крысы (n=10)

DOI: <https://doi.org/10.60797/BMED.2025.4.4.2>

Следующим шагом в развитии технологии получения РМ необходимого состава и концентрации ТМ в биосредах стала парентеральная интоксикация водорастворимыми солями ТМ. Выбор между внутривенным и внутримышечным введением был сделан в пользу последнего, как дающего более стабильный результат, более определенно прослеживалась связь между дозой и концентрацией ТМ в крови и моче. Чтобы добиться лучшей переносимости животными введения ТМ, снизить концентрацию вводимой ацетатной соли металлов, применили распределенную дозу – введение делали трижды в начале эксперимента, поочередно в мышцы задней левой и правой лапы животного.

В экспериментах по изучению динамики накопления свинца, ртути и кадмия, испытаниях различных доз этих металлов было установлено, что оптимальными концентрациями этих металлов будут 45 мг/кг, 0,5 мг/кг и 3,0 мг/кг, соответственно. Отбор крови и мочи следует производить в период максимального содержания ТМ в биосредах, с 5-го по 10-й день после последнего, третьего введения токсиканта.

Значительная часть исследований была выполнена на крысах, но в последних разработках были также была использована кровь кроликов. Соотношение цены крыса/кролик примерно 1/4, но по выходу биоматериала (крови) от этих животных соотношение обратное, примерно 10/1, т.е. кролики как минимум в 2,5 раза рентабельнее крыс. По реологическим свойствам кровь кроликов более походит на человеческую, к тому же она не так легко сворачивается как крысиная кровь.

При сотрудничестве с Уральским научно-исследовательским институтом метрологии (УНИИМ) была проведена метрологическая аттестация некоторых разработанных во ФГБУ НКЦТ им. Голикова ФМБА России продуктов и получены свидетельства на типы СО – ГСО, МСО. Эти СО изготовлены в виде лиофилизатов соответствующих биосред и помещены в герметично закрытые пенициллиновые флаконы объемом 15 см³. Аттестованные СО снабжены паспортом с номером типа, номером партии и датой изготовления. Согласно инструкции по применению, во флаконы с лиофилизатом добавляют указанные объемы воды, получая таким образом продукт, годный для аналитического использования. В конкретной партии может быть несколько флаконов, отличающихся концентрацией аналита, чтобы иметь возможность охватить широкий диапазон концентраций металла в опытном материале. В таблице 2 приведены типы аттестованных СО и концентрации металлов в них.

Изготовленный на основе донорской (человеческой) крови СО – (BL-Me) ГСО 9940-2011, Свидетельство № 2228 от 26.10.2011. был изготовлен только в виде опытных образцов, срок годности его свидетельства истек и не продлевается.

Таблица 2 - Типы зарегистрированных СО состава крови и концентрации металлов в них

DOI: <https://doi.org/10.60797/BMED.2025.4.4.3>

Металл	Обозначение СО	Обозначение типа СО		Концентрация металла (мкг/дм³)	
		РФ*	КОМЕТ**	мин.	макс.
Свинец	BL-Pb	ГСО 9104	МСО 1822:2013	50	300
Ртуть	BL-Hg,	ГСО 9653	МСО 1823:2013	4	40

Металл	Обозначение СО	Обозначение типа СО		Концентрация металла (мкг/дм ³)	
		РФ*	КОМЕТ**	мин.	макс.
Кадмий	BL-Cd	ГСО 10128	МСО 1824: 2013	3	25
Бериллий	BL-Be	ГСО 10129	МСО 1825: 2013	1	18
Таллий	BL-Tl	ГСО 9940		2	19

Примечание: РФ* – Государственный реестр утвержденных типов стандартных образцов РФ;

КОМЕТ** – Реестр организации сотрудничества государственных метрологических учреждений стран Центральной и Восточной Европы

Одна из мировых тенденций в разработке СО состоит в создании мультиэлементных продуктов, т.е. содержащих одновременно несколько ТМ. Это особенно актуально в связи с появлением новых методов анализа металлов – ICP-MS и ICP-AES, позволяющих без перенастроек аппаратуры, практически одномоментно определять несколько металлов в пробе. Первые попытки создать отечественный мультиэлементный СО (референтный материал) состава крови содержащей свинец, ртуть и кадмий были выполнены из крови кроликов, путем одновременной интоксикации животного ацетатными солями свинца, ртути и кадмия. Несмотря на то, что такой подход можно было бы считать наиболее адекватным реальным условиям интоксикации, он не оправдал себя. Во-первых, кролики, с трудом переносили одномоментное введение трех токсичных металлов. Во-вторых, концентрация металлов в крови животного неопределенно зависел от дозы. В-третьих, наблюдались конкурентные отношения между металлами, увеличение дозы одного ТМ, изменяло содержание в крови других, что делало результаты интоксикации еще более неопределенными. Ввиду этих трудностей посчитали целесообразным создавать мультиэлементные СО на основе моноэлементных референтных материалов. Была разработана и запатентована [9]. унифицированная технология получения мультиэлементных референтных биоматериалов жидких биосред широкого концентрационного диапазона и состава металлов, суть которой состояла в следующем.

Если обозначить как:

- C_{Pb} , C_{Hg} и C_{Cd} – концентрации свинца, ртути и кадмия в банках моноэлементной мочи (мкг/дм³);
- V_{Pb} , V_{Hg} и V_{Cd} – объемы моноэлементной мочи, необходимые для получения банка композитной мочи (см³);
- n – необходимое количество мультиэлементных образцов;
- v – объем мочи в мультиэлементном образце (см³);
- C_{Pb} , C_{Hg} и C_{Cd} – концентрация свинца, ртути и кадмия в образце композитной мочи мультиэлементного состава (мкг/дм³),

то для приготовления n образцов мультиэлементной мочи объемом v с содержанием свинца, ртути и кадмия C_{Pb} , C_{Hg} и C_{Cd} необходимо взять следующие объемы моноэлементной мочи:

$$V_{Pb} = n \cdot v \cdot C_{Pb} / C_{Pb} \quad (1)$$

$$V_{Hg} = n \cdot v \cdot C_{Hg} / C_{Hg} \quad (2)$$

$$V_{Cd} = n \cdot v \cdot C_{Cd} / C_{Cd} \quad (3)$$

Смешивая согласно уравнениям (1), (2) и (3), объемы моноэлементной мочи V_{Pb} , V_{Hg} и V_{Cd} , получают объем композитной мочи:

$$V = V_{Pb} + V_{Hg} + V_{Cd} \quad (4)$$

Расфасованную по n флаконам композитную мочу подвергают лиофилизации, получая сухой остаток – референтный материал, имеющий необходимую массу свинца, ртути и кадмия. Это продукт при растворении в воде объемом v , по сути, после метрологической аттестации, является СО состава мочи, содержащей необходимые концентрации свинца, ртути и кадмия. Предлагаемая технология может быть применена к другим жидким биосредам – кровь, плазма крови, она при разработке соответствующей НИР оформлена в виде лабораторного регламента.

В конкретной разработке мультиэлементного референтного материала состава мочи, содержащей свинец, ртуть и кадмий на первой стадии были созданы три банка моноэлементной мочи: свинец – $649,2 \pm 7,1$ мкг/дм³, кадмий – $29,8 \pm 0,44$ мкг/дм³, ртуть – $84,2 \pm 1,1$ мкг/дм³. Второй задачей этой разработки было получение 10-ти образцов композитной мочи по 4 см³ со следующими ориентировочными концентрациями свинца, ртути и кадмия – 600 мкг/дм³, 60 мкг/дм³ и 30 мкг/дм³, соответственно.

Согласно уравнениям (1), (2) и (3), имеем:

$$V_{Pb} = 10 \cdot 4 \cdot 600 / 649,2 = 37,0 \text{ см}^3 \quad (5)$$

$$V_{Hg} = 10 \cdot 4 \cdot 60 / 84,2 = 28,5 \text{ см}^3 \quad (6)$$

$$V_{Cd} = 10 \cdot 4 \cdot 30 / 29,8 = 40,3 \text{ см}^3 \quad (7)$$

Тщательно смешав рассчитанные объемы моноэлементной мочи, получили 105,8 см³ композитной мочи, которую расфасовали по 10,58 см³ в 10 флаконов и подвергли лиофилизации. Получаемый после лиофилизации продукт является мультиэлементным референтным материалом состава мочи, содержащей свинец, ртуть и кадмий. При добавлении во флакон 4 см³ дистиллированной воды и растворении лиофилизата, получают мочу с указанными концентрациями свинца, ртути и кадмия, готовую для аналитического применения [10].

Предложенный методический подход позволил при сохранении естественной матрицы биосреды разработать унифицированную технологию изготовления мультиэлементных РМ широкого концентрационного диапазона металлов различного состава жидких биологических материалов.

Обсуждение

Первые сертифицированные материалы состава биологических сред, содержащие металлы появились и стали применяться в середине прошлого века. Наибольших успехов в этом деле достигли США, Великобритания и некоторые объединившиеся страны Европы, создавшие единый центр изготовления и сертификации СО. Американский NIST (National Institute of Standards and Technology), безусловно, является мировым лидером в разработке и применению СО, в частности SRM и CRM для медико-биологических исследований. Производителями сертифицированных референтных материалов являются Япония, Китай, некоторые страны Латинской Америки. За рубежом производятся и используются СО самого широкого состава биологических сред – кровь, плазма крови, грудное молоко, моча, ткани печени, мышечные ткани млекопитающих и рыб, тканей почек, волосяного покрова [15], [16], [17].

Разработки ФГБУ НКЦТ им. С.Н. Голикова ФМБА России по технологии изготовления РМ и утвержденные типы СО позволяют отечественной медико-биологической аналитике металлов подняться на современный уровень исследований содержания металлов в биосредах [18]. Запатентованы оригинальные технологические решения, получены продукты, аттестованные на государственном уровне. На основе разработанных технологий могут быть получены референтные материалы как необходимого состава биосред, так и содержащих широкий спектр металлов. Проблема реального масштабного производства и применения СО в стране состоит в заинтересованности таких ведомств как РАН, Минздрав, Минобрнауки, Минсельхоз, Минпромторг, Минпродтор, в продолжении финансирования этого направления исследований, товарном производстве и реальном применении СО. Рано или поздно это придется сделать [19], [20], [21], [22]. Наличие таких продуктов это не столько поддержание авторитета страны в области медико-биологической аналитики, сколько реальная проблема качества научно-прикладных исследований [23].

Учитывая масштабы нашей страны и номинальную потребность в аттестованных контрольно-измерительных материалах, рост контаминированности окружающей среды ТМ, а также развитие сети коммерческих медицинских центров, практические результаты разработок СО имеют также серьезный коммерческий потенциал [24].

Заключение

В результате экспериментальных исследований разработаны оригинальные технологии по созданию референтных материалов диагностических биосред, содержащих приоритетные неорганические экотоксиканты – ТМ. Эти технологии позволили аттестовать на высоком государственном уровне СО состава крови, содержащие свинец, ртуть, кадмий и другие металлы, создать методическую основу для изготовления СО широкого концентрационного диапазона и состава металлов.

Конфликт интересов

Не указан.

Рецензия

Все статьи проходят рецензирование. Но рецензент или автор статьи предпочли не публиковать рецензию к этой статье в открытом доступе. Рецензия может быть предоставлена компетентным органам по запросу.

Conflict of Interest

None declared.

Review

All articles are peer-reviewed. But the reviewer or the author of the article chose not to publish a review of this article in the public domain. The review can be provided to the competent authorities upon request.

Список литературы / References

1. Атанов А.Н. Отечественная система стандартных образцов как элемент системы национальной безопасности: состояние и перспективы развития / А.Н. Атанов, О.В. Болдина // Сборник трудов III Всероссийской научно-технической конференции с международным участием «Стандартные образцы в измерениях и технологиях». — Екатеринбург : УНИИМ, 2011. — С. 30–32.
2. Михеева С.В. Метрологическое обеспечение в здравоохранении / С.В. Михеева // Контроль качества продукции. — 2019. — № 1. — С. 54–56.
3. Медведевских С.В. Государственная служба стандартных образцов состава и свойств веществ и материалов. Задачи, деятельность и направления развития / С.В. Медведевских, Е.П. Собина, О.Н. Кремлева // Стандартные образцы в измерениях и технологиях : тезисы докладов. Часть «Ru». V Международная научная конференция, 13–16 сентября 2022 года. — Екатеринбург : ФГУП «ВНИИМ им. Д.И. Менделеева», 2022. — 94 с.
4. Осинцева Е.В. Стандартные образцы в системе прослеживаемости измерений / Е.В. Осинцева // Сборник трудов III Всероссийской научно-технической конференции с международным участием «Стандартные образцы в измерениях и технологиях». — Екатеринбург : УНИИМ, 2011. — С. 17–22.

5. МР 4.2.0079/1-13 Организация работы клинко-диагностических лабораторий по предупреждению инфицирования пациентов и персонала вирусами гепатитов В и С и иммунодефицита человека : письмо Центра государственного санитарно-эпидемиологического надзора в Санкт-Петербурге от 05.01.2001 № 13-10-3-1. — URL: <https://docs.cntd.ru/document/1200110931> (дата обращения: 10.11.2024).
6. МВИ СВ № 36-03 Методика выполнения измерений содержания кадмия, свинца, меди и цинка в биообъектах методом инверсионной вольтамперометрии : Федеральный реестр Госстандарта ФР.1.31.2004.01314. — URL: <https://s2.siteapi.org/da2da7fa19814d7/docs/ak1ao8auhlkcc8s080oo400wwkcg80> (дата обращения: 10.11.2024).
7. МУК 4.1.1482-03 Определение содержания химических элементов в диагностируемых биосубстратах, поливитаминных препаратах с микроэлементами, в биологически активных добавках к пище и в сырье для их изготовления методом атомной эмиссионной спектроскопии с индуктивно связанной аргоновой плазмой. — URL: <https://docs.cntd.ru/document/1200032529> (дата обращения: 10.11.2024).
8. Гланц С. Медико-биологическая статистика / С. Гланц ; пер. с англ. — Москва : Практика, 1998. — 459 с.
9. Способ получения мультиэлементного референтного материала для изготовления стандартного образца состава жидких сред и материал, изготовленный этим способом : пат. RU 2803803. — URL: <https://patents.google.com/patent/RU2431665C2/ru> (дата обращения: 10.11.2024).
10. Малов А.М. Стандартные образцы в медико-биологических исследованиях / А.М. Малов // Стандартные образцы. — 2016. — № 3. — С. 38–46.
11. Arvizu-Torres R. Biological and environmental reference materials in CENAM / R. Arvizu-Torres, A. Perez-Castorena, J.A. Salas-Tellez [et al.] // Fresenius Journal of Analytical Chemistry. — 2001. — Vol. 370. — № 2–3. — P. 156–159. — DOI: 10.1007/s002160100819.
12. Атанов А.Н. Состояние нормативно-правовой базы обращения стандартных образцов / А.Н. Атанов // Контроль качества продукции. — 2020. — № 1. — С. 35–39.
13. Филимонов И.С. Актуальные проблемы метрологического обеспечения в здравоохранении / И.С. Филимонов, А.Д. Левин // Стандартные образцы в измерениях и технологиях : тезисы докладов. Часть «Ru». V Международная научная конференция, 13–16 сентября 2022 года. — Екатеринбург : ФГУП «ВНИИМ им. Д.И. Менделеева», 2022. — 60 с.

Список литературы на английском языке / References in English

1. Atanov A.N. Otechestvennaya sistema standartnykh obrazcov kak jelement sistemy nacional'noj bezopasnosti: sostojanie i perspektivy razvitiya [The Domestic System of Reference Materials as an Element of National Security: Current State and Development Prospects] / A.N. Atanov, O.V. Boldina // Sbornik trudov III Vserossijskoj nauchno-tehnicheskoy konferencii s mezhdunarodnym uchastiem «Standartnye obrazcy v izmerenijah i tehnologijah» [Proceedings of the III All-Russian Scientific and Technical Conference with International Participation "Reference Materials in Measurements and Technologies"]. — Yekaterinburg : UNIIM, 2011. — P. 30–32. [in Russian]
2. Mikheeva S.V. Metrologicheskoe obespechenie v zdavoohranenii [Metrological Support in Healthcare] / S.V. Mikheeva // Kontrol' kachestva produkci [Quality Control of Products]. — 2019. — № 1. — P. 54–56. [in Russian]
3. Medvedevskikh S.V. Gosudarstvennaya sluzhba standartnykh obrazcov sostava i svoystv veshhestv i materialov. Zadachi, dejatel'nost' i napravleniya razvitiya [The State Service of Reference Materials for Composition and Properties of Substances and Materials. Tasks, Activities, and Development Directions] / S.V. Medvedevskikh, E.P. Sobina, O.N. Kremleva // Standartnye obrazcy v izmerenijah i tehnologijah [Reference Materials in Measurements and Technologies] : Abstracts of Reports. Part "Ru". V International Scientific Conference, September 13–16, 2022. — Yekaterinburg : FSUE "VNIIM named after D.I. Mendeleev", 2022. — 94 p. [in Russian]
4. Osintseva E.V. Standartnye obrazcy v sisteme proslzhivaemosti izmerenij [Reference Materials in the System of Measurement Traceability] / E.V. Osintseva // Sbornik trudov III Vserossijskoj nauchno-tehnicheskoy konferencii s mezhdunarodnym uchastiem "Standartnye obrazcy v izmerenijah i tehnologijah" [Proceedings of the III All-Russian Scientific and Technical Conference with International Participation "Reference Materials in Measurements and Technologies"]. — Yekaterinburg : UNIIM, 2011. — P. 17–22. [in Russian]
5. MR 4.2.0079/1-13 Organizacija raboty kliniko-diagnosticheskikh laboratorij po preduprezhdeniju inficirovaniya pacientov i personala virusami gepatitov V i S i immunodeficitu cheloveka [MR 4.2.0079/1-13 Organization of Work of Clinical Diagnostic Laboratories to Prevent Infection of Patients and Staff with Hepatitis B and C Viruses and Human Immunodeficiency Virus] : Letter from the Center for State Sanitary and Epidemiological Surveillance in St. Petersburg dated 05.01.2001 № 13-10-3-1. — URL: <https://docs.cntd.ru/document/1200110931> (accessed: 10.11.2024). [in Russian]
6. MVI SV № 36-03 Metodika vypolneniya izmerenij soderzhaniya kadmija, svinca, medi i cinka v bioob#ektah metodom inversionnoj vol'tamperometrii [MVI SV No. 36-03 Methodology for Measuring the Content of Cadmium, Lead, Copper, and Zinc in Biological Objects by Inversion Voltammetry] : Federal Register of Gosstandart FR.1.31.2004.01314. — URL: <https://s2.siteapi.org/da2da7fa19814d7/docs/ak1ao8auhlkcc8s080oo400wwkcg80> (accessed: 10.11.2024). [in Russian]
7. МУК 4.1.1482-03 Opredelenie soderzhaniya himicheskikh jelementov v diagnostiruemykh biosubstratah, polivitaminnykh preparatah s mikrojelementami, v biologicheski aktivnykh dobavkah k pishhe i v syr'e dlja ih izgotovleniya metodom atomnoj jemissionnoj spektrometrii s induktivno svjazannoj argonovoj plazmoj [MUK 4.1.1482-03 Determination of the Content of Chemical Elements in Diagnosed Biosubstrates, Multivitamin Preparations with Trace Elements, Dietary Supplements, and Raw Materials for Their Production by Inductively Coupled Plasma Atomic Emission Spectrometry]. — URL: <https://docs.cntd.ru/document/1200032529> (accessed: 10.11.2024). [in Russian]
8. Glantz S. Mediko-biologicheskaja statistika [Medical and Biological Statistics] / S. Glantz ; trans. from English. — Moscow : Praktika, 1998. — 459 p. [in Russian]

9. Sposob poluchenija mul'tijelementnogo referentnogo materiala dlja izgotovlenija standartnogo obrazca sostava zhidkih sred i material, izgotovlennyj jetim sposobom [Method for Producing a Multielement Reference Material for Manufacturing a Reference Material of Liquid Media Composition and Material Produced by This Method] : Patent RU 2803803. — URL: <https://patents.google.com/patent/RU2431665C2/ru> (accessed: 10.11.2024). [in Russian]

10. Malov A.M. Standartnye obrazcy v mediko-biologicheskikh issledovanijah [Reference Materials in Medical and Biological Research] / A.M. Malov // Standartnye obrazcy [Reference Materials]. — 2016. — № 3. — P. 38–46. [in Russian]

11. Arvizu-Torres R. Biological and environmental reference materials in CENAM / R. Arvizu-Torres, A. Perez-Castorena, J.A. Salas-Tellez [et al.] // Fresenius Journal of Analytical Chemistry. — 2001. — Vol. 370. — № 2–3. — P. 156–159. — DOI: 10.1007/s002160100819.

12. Atanov A.N. Sostojanie normativno-pravovoj bazy obrashhenija standartnyh obrazcov [The State of the Regulatory Framework for the Circulation of Reference Materials] / A.N. Atanov // Kontrol' kachestva produkcii [Quality Control of Products]. — 2020. — № 1. — P. 35–39. [in Russian]

13. Filimonov I.S. Aktual'nye problemy metrologicheskogo obespechenija v zdavoohranenii [Current Issues of Metrological Support in Healthcare] / I.S. Filimonov, A.D. Levin // Standartnye obrazcy v izmerenijah i tehnologijah [Reference Materials in Measurements and Technologies] : Abstracts of Reports. Part "Ru". V International Scientific Conference, September 13–16, 2022. — Yekaterinburg : FSUE "VNIIM named after D.I. Mendeleev", 2022. — 60 p. [in Russian]