

ISSN 0044-4502

Том 78, Номер 3

Март 2023



# ЖУРНАЛ АНАЛИТИЧЕСКОЙ ХИМИИ



[www.sciencejournals.ru](http://www.sciencejournals.ru)



# СОДЕРЖАНИЕ

Том 78, номер 3, 2023

## ОБЗОРЫ

Методы определения мышьяка в металлургических материалах

*А. А. Белозерова, Н. В. Печищева, К. Ю. Шуняев*

195

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Метод тонкого слоя для ЛА-МС-ИСП-анализа концентратов примесей

*Н. С. Медведев, В. Д. Курбатова, А. И. Сапрыкин*

208

Анализ биологических образцов малой массы методом МС-ИСП с использованием кислотного микроволнового разложения нескольких образцов в общей атмосфере стандартного автоклава

*В. П. Колотов, Д. Н. Догадкин, В. Е. Зайчик,*

*В. И. Широкова, Н. Н. Догадкин*

216

Калибратор мониторов как альтернатива спектрофлуориметру.

Определение хинина в напитках и лекарственных препаратах

*М. В. Горбунова, Т. А. Терентьев, В. В. Аняри,*

*С. Г. Дмитриенко, Ю. А. Золотов*

223

Определение вязкостных и моющих присадок в синтетических моторных маслах методом гель-проникающей хроматографии

*З. А. Темердашев, Ю. А. Иванова, Д. А. Литвиненко, Д. А. Махоткина*

231

Полислойные покрытия на основе стабилизированных цитратом наночастиц золота и полидиаллилдиметиламмоний хлорида для электрофоретического разделения карбоновых кислот

*Д. В. Макеева, К. С. Антипова, Е. В. Соловьева, В. П. Моргачева,*

*Е. А. Колобова, Л. А. Карцова*

241

Последовательное инъекционное амперометрическое определение глюкозы в слюне на планарном электроде, модифицированном бинарной системой золото–кобальт

*Л. Г. Шайдарова, И. А. Челнокова, И. А. Гафиатова,*

*А. В. Гедмина, Г. К. Будников*

253

Определение 6-нитро-7-(4'-нитрофенил)-5-этил-4,7-дигидропиразоло[1,5-*a*]пиримидин-3-карбоксилата как потенциального противоопухолевого средства методом вольтамперометрии

*П. Н. Можаровская, А. В. Ивойлова, А. А. Терехова, А. Н. Цмокалюк,*

*А. В. Иванова, А. Н. Козицина, В. Л. Русинов*

260

Определение растворенного в воде метана с помощью металлооксидных сенсоров

*М. Ю. Яблоков, А. А. Васильев, Р. В. Гайнутдинов, А. В. Соколов*

268

Оценка возможности применения “электронного носа” для мониторинга отклонений при функциональном ожирении детей в условиях стационара.

Наблюдения за изменением состояния при лечении

*Т. А. Кучменко, Е. С. Доровская, Д. А. Менжулина,*

*Т. В. Чубаров, И. А. Мураховский*

274

## КРИТИКА И БИБЛИОГРАФИЯ

Новые книги издательства John Wiley & Sons, Ltd

288



УДК 543.543.621

## МЕТОДЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ МЫШЬЯКА В МЕТАЛЛУРГИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛАХ

© 2023 г. А. А. Белозерова<sup>а, б, \*</sup>, Н. В. Печищева<sup>а, б</sup>, К. Ю. Шуняев<sup>а, б</sup>

<sup>а</sup>Институт металлургии Уральского отделения Российской академии наук  
ул. Амундсена, 101, Екатеринбург, 620016 Россия

<sup>б</sup>Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина  
ул. Мира, 19, Екатеринбург, 620002 Россия

\*E-mail: aa\_belozerova@mail.ru

Поступила в редакцию 18.08.2022 г.

После доработки 22.09.2022 г.

Принята к публикации 22.09.2022 г.

Представлен обзор литературы по методам определения мышьяка в металлургических материалах с 2000 по 2022 гг.

**Ключевые слова:** мышьяк, металлургические материалы, руды, спектральные методы анализа.

**DOI:** 10.31857/S0044450223030039, **EDN:** FTPMGS

Мышьяк – 33-й элемент Периодической системы Д.И. Менделеева. В природе подавляющее большинство соединений мышьяка встречается в составе руд благородных и цветных металлов. Мышьяк и его соединения применяются в различных областях промышленности и науки, в том числе в металлургии [1].

Мышьяк технической чистоты является легирующей добавкой для некоторых сплавов. Небольшие добавки к латуни благоприятно влияют на жидкотекучесть, способствуют получению более плотного литья. При добавлении до 0.15 мас. % мышьяка повышается коррозионная стойкость высокоцинковистых латуней. В некоторых случаях для повышения твердости и полируемости в зеркальную бронзу вводят до 1.6 мас. % мышьяка. Также он входит в состав некоторых баббитов на свинцовой основе. Мышьяк используется в качестве добавки к свинцу в автомобильных аккумуляторах, в антифрикционных присадках для подшипников и в полупроводниках на основе арсенида галлия [2, 3].

Тем не менее в большинстве случаев мышьяк является бракующей примесью при получении металлов и сплавов, что определяет необходимость его вывода из технологических процессов [1]. Мышьяк легко выделяется на границах зерен во время затвердевания и охлаждения металла, что отрицательно сказывается на качестве и характеристиках стальных и медных изделий [4, 5].

Отходы и выбросы от металлургических предприятий являются одним из источников поступления мышьяка в окружающую среду. Обжиг и плавка руд, промышленных отходов и электронного лома, переработка отработанных электролитов и кислотных шахтных стоков приводит к образованию сточных вод, содержащих мышьяк в высокой концентрации — до нескольких граммов на литр [6–9].

Проблемы утилизации металлургических отходов, содержащих мышьяк, негативное влияние мышьяка на окружающую среду и здоровье человека, качество готового металлургического продукта требуют постоянного мониторинга его содержания на всех стадиях переработки сырья и производства готовой продукции. В связи с этим большое практическое значение имеют современные высокочувствительные и надежные методы определения мышьяка в рудном сырье, продуктах его переработки, в отходах и готовой продукции.

Обзорных статей, посвященных проблемам определения мышьяка в рудах и металлургических материалах, на сегодняшний день практически нет. В 80-е годы прошлого века опубликован обзор [10], посвященный инструментальным методам анализа, используемым для определения мышьяка в различных объектах, в том числе и в металлургических материалах. Особый акцент авторы сделали на атомно-абсорбционную спектрометрию, отмечая ее широкое применение для определения мышьяка в то время. Рассмотрены и другие методы определения мышьяка в различ-

**Таблица 1.** Перечень обзорных статей, посвященных определению мышьяка в различных объектах

Объект анализа	Литература
Объекты окружающей среды, вода	[30–36]
Питьевая вода, продукты питания	[37–39]
Воздух	[40]
Грибы	[41]
Объекты окружающей среды, биологические образцы	[42–44]
Водоросли	[45]
Формы нахождения мышьяка в окружающей среде и биологических объектах	[46]

ных матрицах, а также описаны наиболее часто используемые процедуры разделения и концентрирования мышьяка.

В настоящее время акцент сместился на определение мышьяка в экологических объектах (вода [11–14], объекты окружающей среды [15, 16], почвы [17–19]), пищевых продуктах [20–22], фармакологических препаратах [23, 24], биологических объектах [25] и на определение различных форм мышьяка, присутствующих в данных объектах. Известно, что трехвалентный мышьяк является в 60 раз более токсичным, чем пятивалентный, а неорганический мышьяк (арсенат и арсенит) – в 100 раз более токсичен, чем органические соединения мышьяка [26–29]. В табл. 1 в качестве примера отмечены некоторые обзорные статьи последних лет, посвященные проблемам определения мышьяка в различных объектах.

Тем не менее проблема определения мышьяка в металлургических материалах остается актуальной, и в данной области аналитического контроля наблюдается определенный прогресс.

Цель данного обзора состоит в рассмотрении и обобщении методов определения мышьяка в таких объектах, как руды, концентраты, отходы их переработки, промежуточная и готовая продукция черной и цветной металлургии. Особое внимание уделено спектральным методам анализа.

**Объемные методы**, которые по-прежнему используют для определения относительно высокого содержания мышьяка в металлургических материалах — это броматометрическое и иодометрическое титрование [47]. При содержании мышьяка ниже 0.01–0.1 мас. % объемные методы практически непригодны для анализа данных объектов.

**Спектрофотометрические методы** позволяют определять мышьяк в металлургических материалах в диапазоне 0.001–0.1 мас. %. Наиболее часто используемый фотометрический метод определе-

ния мышьяка в различных металлургических материалах основан на образовании синего мышьяковомолибденового комплекса в результате взаимодействия пятивалентного мышьяка с молибденовокислым аммонием в присутствии восстановителя [48–50].

В работе [51] предложен чувствительный спектрофотометрический метод определения мышьяка в различных образцах, в том числе и в цинковой руде. Метод основан на обесцвечивании розовато-красного красителя Родамина В под действием йода, который выделяется в результате реакции йодида калия с мышьяком в слабокислой среде. Оптическую плотность раствора красителя измеряли при 553 нм, закон Бугера–Ламберта–Бера выполняется в диапазоне 0.04–0.4 мг/л мышьяка.

Объемные и спектрофотометрические методы определения мышьяка в руде и различных металлургических материалах, как правило, трудоемки и времязатратны, требуют предварительного отделения аналита от матрицы, зачастую включают несколько этапов, уступают по чувствительности современным методам анализа. Альтернативными методами определения мышьяка в металлургических материалах сегодня являются в первую очередь спектральные методы анализа: атомно-абсорбционная спектрометрия в пламенном (ААС) и электротермическом вариантах (ЭТААС), атомно-эмиссионная спектрометрия с индуктивно связанной плазмой (АЭС-ИСП), масс-спектрометрия с индуктивно связанной плазмой (МС-ИСП), атомная флуоресцентная спектрометрия (АФС), атомно-эмиссионная спектрометрия с микроволновой плазмой (АЭС-МП).

Популярность **атомно-эмиссионной спектрометрии с индуктивно связанной плазмой** [52–61] для определения мышьяка в рудных и металлургических материалах объясняется универсальностью метода, сравнительной простотой, доступностью приборного оснащения, высокой чувствительностью, малой продолжительностью определения, а также возможностью одновременного определения большого числа элементов. Однако сведений о методиках прямого АЭС-ИСП-определения мышьяка в металлургических материалах немного. Разработка АЭС-ИСП-методики определения микропримесей мышьяка в таких многокомпонентных объектах, как рудные и металлургические материалы — достаточно сложная задача. В первую очередь это связано со спектральными помехами от макрокомпонентов, присутствующих в составе данных материалов, поэтому на практике, как правило, используют предварительное отделение мышьяка от матрицы.

В работе [52] предложена прямая АЭС-ИСП-методика одновременного определения 15 при-

месных и следовых элементов (As, В, W, Si, Fe, Pb, Sn, Ni, Cr, Co, Cu, P, Mn, Mg, Mo) в сплавах на основе ванадия и алюминия. Образцы разлагали в смеси соляной и азотной кислот. Градуировочные растворы, используемые в работе, соответствовали по составу матрице ванадий-алюминиевых сплавов. Как отмечают авторы, использование данной градуировки и фоновой коррекции позволяет скорректировать матричное влияние и измерить сигнал эмиссии определяемых элементов без значительных помех, в частности мышьяка, при длине волны As I 189.042 нм. Ряд рассматриваемых эмиссионных линий не подходит для определения примесей, поскольку на них оказывают спектральное влияние основные компоненты сплава – алюминий и ванадий, в том числе линия мышьяка 193.759 нм. Предел обнаружения мышьяка составил 0.001 мас. %.

Методика одновременного прямого АЭС-ИСП-определения ряда основных и примесных элементов в сульфидных рудах, в том числе мышьяка, предложена в работе [53]. Методика включает в себя двухэтапное микроволновое разложение пробы в смеси азотной, соляной и плавиковой кислот в закрытых тефлоновых сосудах при 200°C в течение 30 мин при мощности 1200 В и давлении 27 бар, охлаждение раствора, добавление борной кислоты и дальнейшее разложение при 170°C в течение 15 мин. Для определения мышьяка использовали эмиссионную линию As I 189.042 нм, предел обнаружения мышьяка составил 24.2 мг/кг.

**Масс-спектрометрия с индуктивно связанной плазмой** используется для определения относительно низких содержаний мышьяка в объектах различной природы, в том числе в рудных и металлургических материалах [62–70], так как обладает уникальными возможностями для проведения многоэлементного и высокочувствительного определения. Однако при МС-ИСП-определении мышьяка в данных материалах возникает ряд проблем, связанных с влиянием различных факторов на формирование аналитического сигнала. На точность результатов могут оказывать влияние матричные элементы, дрейф сигнала, солевой фон и другие физические и химические факторы [71].

Для коррекции временного дрейфа сигнала и учета матричного влияния компонентов основы на интенсивность сигнала мышьяка при его МС-ИСП-определении используют процедуру внутренней стандартизации [62, 63]. В случае, когда матричные компоненты оказывают влияние на определение мышьяка, так же, как и в АЭС-ИСП, используют процедуру разделения мышьяка и матрицы.

В работе [72] предложена МС-ИСП-методика определения низких содержаний мышьяка

(<0.0005 мас. %) в сложнелегированных образцах никелевых сплавов. Спектральные интерференции от матричных компонентов на аналитический сигнал устраняли путем использования уравнений математической коррекции, реакционно-столкновительной ячейки и корректирующих добавок.

Описано [73] определение мышьяка в металлургических материалах методом **атомно-абсорбционной спектрометрии** с атомизацией в пламени на уровне  $10^{-3}$  мас. %. Для определения мышьяка в рудах и металлургических материалах чаще используют **атомно-абсорбционную спектрометрию с электротермической атомизацией** [72, 74–76]. Метод позволяет определять  $10^{-5}$  мас. % мышьяка без предварительного концентрирования. К недостатку данного метода можно отнести возможность проявления спектральных и неспектральных помех от матрицы, спектральные затруднения при настройке ламп на длину волны мышьяка, которая расположена в дальней УФ-области, невозможность проводить многоэлементный анализ, в случае электротермической атомизации существенную роль играет возможность потерь мышьяка в ходе анализа из-за образования летучих соединений, например  $\text{AsH}_3$ ,  $\text{AsCl}_3$ ,  $\text{AsBr}_3$  [77].

Для учета матричного влияния при ЭТААС-определении мышьяка в металлургических материалах применяют градуировочные растворы, близкие по составу к анализируемым образцам, или используют способ стандартных добавок. Для устранения возможности потерь при ЭТААС-анализе проводят оптимизацию температурно-временной программы, а также используют химическую модификацию.

Методика анализа сточных вод горно-обогатительного комбината на содержание As, а также Se, Sb, Te, Вi методом ЭТААС предложена в работе [74]. Авторами подобраны условия определения мышьяка и других элементов: способ подготовки проб, температурная программа, модификатор и корректор неселективного поглощения. В качестве модификатора для определения мышьяка использовали палладий. Предел обнаружения мышьяка составил 0.0002 мг/кг. Разработанная методика отличается экспрессностью и не требует предварительного отделения и концентрирования мышьяка.

В работе [75] оптимизированы условия пробоподготовки сульфидных руд и продуктов их переработки с использованием микроволновой техники с последующим определением As, Sb, Са и Fe. Мышьяк определяли методом ЭТААС с использованием модификатора – нитрата никеля (1 г/л), относительное стандартное отклонение составило 0.05–0.07%. Предложена процедура пробоподготовки в смеси азотной и соляной кислот под действием микроволнового излучения,

что позволило увеличить экспрессность анализа. Анализ 420 образцов руд и продуктов их переработки, выполненный в течение месяца, показал, что продолжительность анализа сократилась в четыре раза в сравнении с использованием объемного метода. Также существенно сократился расход кислот для пробоподготовки.

В случаях, когда необходимо определять еще более низкие концентрации мышьяка методом ЭТААС или устранять влияние основных компонентов, мышьяк предварительно отделяют от матрицы.

Для контроля содержания мышьяка в металлургических объектах возможно применение **рентгенофлуоресцентного метода** [78, 79]. К преимуществам данного метода анализа можно отнести экспрессность. Главный недостаток — необходимость использования для градуировки стандартных образцов, полностью схожих по составу с анализируемой пробой, что не всегда представляется возможным; кроме того, метод уступает по чувствительности другим спектральным методам.

В табл. 2 охарактеризованы спектральные методы определения мышьяка в рудах и металлургических материалах.

Наряду со спектральными методами для определения мышьяка в различных металлургических материалах используют и другие методы анализа, в том числе высокочувствительный и мультиэлементный **нейтронно-активационный метод** [104–106]. Он в меньшей степени зависит от массы и состава образца, в отличие от спектральных методов. Применение данного метода ограничено высокой стоимостью оборудования и радиационной опасностью.

Для определения мышьяка в сточных водах металлургических предприятий применяют **электрохимические методы анализа** [50, 107, 108]. Так, описано [50] определение мышьяка в железосодержащих промышленных стоках методом дифференциально-импульсной полярографии на стационарном ртутном каплюющем электроде. Для устранения мешающего влияния железа(III) на аналитический сигнал мышьяка использовали оксалат аммония. Как отмечают авторы, при введении данного реагента непосредственно в анализируемый раствор или в состав фоновой электролита (0.1 М HCl) мешающее влияние железа(III) полностью нивелируется за счет образования координационных соединений. Данным методом проанализирована серия проб стоков металлургических заводов. Содержание мышьяка определяли в пределах 0.07–0.54 мг/л. Преимуществом разработанной методики по сравнению со стандартной фотометрической методикой “молибденовой сини” является экспрессность: время анализа единичной пробы не превышает 5–8 мин.

**Пробоподготовка и методы отделения мышьяка от матрицы при анализе металлургических материалов.** Одной из основных стадий при определении мышьяка в рудных и металлургических материалах является пробоподготовка. Эта стадия определяет производительность метода анализа в целом и его качество, надежность и точность получаемого результата. В процессе подготовки проб к анализу соединения мышьяка могут улетучиваться, что приводит к его потере и искажению результатов анализа. Потери наблюдаются при нагревании соединений мышьяка в присутствии галогенидов, например, в виде  $AsCl_3$ ,  $AsF_3$ ,  $AsH_3$ , а также при сплавлении пробы с карбонатом натрия. Для устранения возможности потерь соединений мышьяка следует проводить разложение материалов с добавлением окисляющих реагентов, которые переводят мышьяк в более устойчивое пятивалентное состояние [109, 110].

При определении мышьяка объемными методами его предварительно выделяют из анализируемого раствора в элементарном виде при помощи хлорида олова(II) и гипофосфита натрия или используют процедуру отгонки мышьяка в виде трихлорида [109].

При определении мышьяка спектрофотометрическими методами его отделяют от основных компонентов пробы различными методами, например, соосаждением на гидратированном оксиде железа из аммиачной среды, экстракцией хлорида мышьяка(III) хлороформом, дистилляцией в виде хлорида мышьяка(III) или гидрида мышьяка(III) [109].

Методики определения мышьяка в металлургических материалах с использованием АЭС-ИСП, МС-ИСП, ААС-ЭТА, АФС также зачастую включают стадию разделения мышьяка и матрицы. Для этого применяют различные способы: соосаждение мышьяка на коллекторе, например на гидроксидах металлов [54–56], на оксиде марганца(IV) [101, 111]; сорбционное извлечение мышьяка [57, 64]; осаждение макрокомпонентов [58–60, 66, 91, 99, 112]; экстракцию мышьяка [76, 86, 88, 102]; генерацию гидридов мышьяка (подробнее рассмотрена ниже).

Авторы АЭС-ИСП-методики определения мышьяка и ряда других примесей в материалах на основе меди и фосфора [56] отмечают, что прямое определение мышьяка и других аналитов без отделения медной матрицы в необходимых диапазонах (0.005–0.020 мас. % для мышьяка) невозможно. В качестве коллектора для соосаждения исследуемых примесей изучен гидроксид лантана(III) и показано, что в присутствии высоких концентраций меди(II) на нем практически полностью соосаждаются ионы мышьяка(V) наряду с другими. Однако при анализе материалов на основе меди и фосфора (5–25 мас. %) соосаждение

**Таблица 2.** Характеристика спектральных методов определения мышьяка в рудах и металлургических материалах

Материал	Используемый метод, способ разделения мышьяка и матрицы, особенности	Предел обнаружения и диапазон определения определяемых содержаний	Литература
Сплавы на основе никеля	МС-ИСП; техника с генерацией гидридов мышьяка; для устранения влияния на гидридообразование использовали L-цистеин	1 нг/г	[68]
Железо, сталь, ферро-сплавы, сплавы на основе никеля, меди	АФС; техника с генерацией гидридов; для устранения влияний на гидридообразование мышьяка использовали тиосемикарбазид аскорбиновой кислоты и фосфорную кислоту	—	[80]
Сталь	АЭС-ИСП; техника с генерацией гидридов; для устранения влияний на гидридообразование мышьяка использовали L-цистеин	0.2 мг/мл	[81]
Сталь, медь особой чистоты	АЭС-МП; техника с генерацией гидридов мышьяка; для устранения влияния на гидридообразование мышьяка использовали тиомочевину	4.13 нг/мл 0.012–0.046 мас. %	[82]
Медь	АФС; техника с генерацией гидридов мышьяка; для устранения влияний на гидридообразование мышьяка использовали тиомочевину и L-цистеин	—	[83]
Сталь	Оптико-эмиссионная спектрометрия с тлеющим разрядом; для снижения пределов обнаружения мышьяка в образцах изучали различные газовые смеси плазмы	0.001–0.14 мас. %	[84]
Руда	ЭТААС; техника с генерацией гидридов мышьяка	—	[85]
Сталь	ЭТААС; использовали экстракцию: AsI <sub>3</sub> в среде конц. HCl и H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> экстрагировали в бензол и реэкстрагировали в воду и H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> ; в качестве модификатора матрицы использовали раствор кобальта (800 мг/л)	0.2 мкг/0.1 г	[86]
Сталь, никелевые сплавы	АЭС-ИСП; техника с генерацией гидридов мышьяка; для устранения влияний на гидридообразование мышьяка использовали ЭДТА, винную кислоту, оксим-2-пиридинкарбальдегид	1.1 мг/кг 2–10 мг/кг	[87]
Геологические образцы	АЭС-ИСП; использовали экстракцию: хлороформом экстрагировали комплекс мышьяк(V)–пирролидиндитиокарбамат аммония	1 мкг/г	[88]
Сталь	ААС; техника с генерацией гидридов мышьяка	0.18 мг/кг	[89]

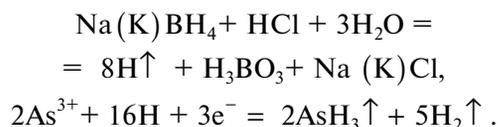
Таблица 2. Окончание

Материал	Используемый метод, способ разделения мышьяка и матрицы, особенности	Предел обнаружения и диапазон определения определяемых содержаний	Литература
Сталь	АФС; техника с генерацией хлоридов мышьяка	0.01–4.0 мг/л	[90]
Ферровольфрам	АЭС-ИСП; вольфрам осаждали в виде вольфрамовой кислоты из кислой среды	6.0 мкг/л 0.01–4.0 мг/л	[91]
Ферровольфрам	АЭС-ИСП	0.009 мкг/мл	[92]
Сталь	ЭТАЭС; техника с генерацией гидридов мышьяка; сорбировали мышьяк на силикагеле модифицированным оксидом циркония с последующим элюированием и пропусканием через гидридную приставку	0.05 мкг/л	[93]
Геологические образцы, руда	АФС; техника с генерацией гидридов мышьяка	0.068 нг/мл	[94]
Сплавы на основе свинца	АФС; техника с генерацией гидридов мышьяка; для устранения влияния на гидридообразование мышьяка использовали тиомочевину и $\text{KMnO}_4$	0.17 мкг/л	[95]
Руда	АЭС-ИСП	2.87 мкг/г 0–80 мкг/мл	[96]
Отходы	АЭС-ИСП; техника с генерацией гидридов мышьяка	–	[97]
Сталь	ЭТААС; метод электролитической экстракции	–	[98]
Никель	АЭС-ИСП; никель осаждали в виде $\text{Ni}(\text{ClO}_4)_2$	0.018 мкг/г	[99]
Руда	АФС; техника с генерацией гидридов мышьяка; для устранения влияния на гидридообразование использовали L-цистеин	0.08 нг/мл	[100]
Сталь	АЭС-ИСП; мышьяк отделяли соосаждением на коллекторе – оксиде марганца(IV)	1 мкг/г	[101]
Сплавы, промышленные стоки	АЭС-ИСП; использовали жидкостно-жидкостную экстракцию: дихлорметаном экстрагировали комплекс мышьяка(III)–15-краун-5-фенилбензо-гидроксам	3.0–32.0 нг/мл	[102]
Сплавы на основе меди	АЭС-ИСП с искровым пробоотбором; применяли метод внутреннего стандарта и способ многомерной градуировки спектрометра	0.0005–0.101 мас. %	[103]

As(V) не происходит, как предполагают авторы, из-за образования фосфата лантана. Авторы работы [56] также изучили в качестве коллектора для группового соосаждения всех определяемых элементов соль магния(II) — кристаллический осадок  $MgNH_4PO_4$ . Степень извлечения мышьяка(V) составила 90%. Более перспективным способом отделения меди, как отмечают авторы, является электролиз с определением аналитов в электролите. Для определения мышьяка использовали линию 197.2 нм.

Разработана методика [76] определения мышьяка с использованием ЭТААС или проточно-инжекционного спектрофотометрического метода, основанного на реакции с молибденовой синью. Для отделения мышьяка от матрицы используют автоматическую систему экстракции: мышьяк(III) с йодом в солянокислой среде образует иодидный комплекс, который экстрагируют бензолом, а затем проводят реэкстракцию в воду, после чего с помощью колонки с гравитационным фазовым сепаратором легко разделяют водную и бензольную фазы. Водную фазу используют для определения мышьяка. Предел обнаружения методом ЭТААС составляет 1.0 мкг в 0.1 г стали.

Анализ литературы показал, что техника предварительной генерации гидридов мышьяка как метод разделения аналита и матрицы при его определении в различных металлургических материалах широко используется в сочетании с различными вариантами спектрометрии: ЭТААС, АЭС-ИСП, МС-ИСП, АЭС-МП, АФС. Для образования гидридов предложено много восстановительных систем, но на практике в настоящее время используют борогидриды натрия или калия. В кислой среде в реакции с борогидридом натрия (калия) образуются атомарный водород и гидриды мышьяка [77]:



Аналитическое значение имеют легколетучие гидриды  $AsH_3$ . Использование генерации гидридов в сочетании со спектральными методами позволяет достичь низких пределов обнаружения —  $10^{-7}$ – $10^{-6}$  мас. % мышьяка в различных металлургических материалах и рудах. Широкое применение атомной спектрометрии в сочетании с генерацией летучих гидридов для определения мышьяка связано с рядом преимуществ данного метода. К ним следует отнести возможность отделения аналита от матричных компонентов, что сводит к минимуму спектральные помехи, увеличение селективности и пределов обнаружения, увеличение эффективности распыления аналита

при анализе. К недостатку данной техники можно отнести необходимость тщательного подбора условий пробоподготовки и условий образования гидридов мышьяка для каждого типа образцов. Параметры аппаратуры и химической реакции гидридообразования очень сильно влияют на результаты анализа и, особенно, на чувствительность определения. Данные параметры можно оптимизировать только экспериментально на основании понимания процессов, протекающих при генерации и атомизации гидридов мышьяка. При оптимизации необходимо регулировать время предварительной продувки атомизатора, кислотность раствора, продолжительность реакции, объем раствора, количество и концентрацию борогидрида натрия, температуру реакционной смеси и, самое главное, состав анализируемой пробы. Еще одним существенным недостатком данной техники является необходимость ингибировать интерференции побочных реакций, протекающих между восстановителем  $NaBH_4$  и матричными компонентами металлургических материалов, в первую очередь, переходными металлами — Fe, Cr, Ni, Co. В настоящее время для ингибирования интерференций существует несколько способов, например, в анализируемый раствор вводят комплексообразующие агенты (L-цистеин, тиомочевину и др.) или применяют дополнительные процедуры отделения мышьяка от матрицы.

Сорбционные методы разделения мышьяка и матричных компонентов могли бы быть перспективными при разработке методик определения мышьяка в различных металлургических материалах, однако в настоящее время сорбцию в основном используют для очистки природных и сточных вод от мышьяка [113–116].

Высокой сорбционной способностью для извлечения мышьяка из растворов обладают материалы на основе железа, включая элементарное железо, оксиды железа и оксиды биметалла на основе железа [117, 118].

Одним из доступных и эффективных сорбентов для извлечения мышьяка из растворов является диоксид титана(IV) и сорбенты на его основе [119–121]. Преимущество данного сорбента — возможность фотокаталитически окислять арсенит ( $As^{III}O_3^{3-}$ ) в арсенат ( $As^V O_4^{3-}$ ) и тем самым переводить мышьяк в менее токсичную форму [122].

Создание новых спектральных методик с предварительным сорбционным выделением мышьяка из анализируемого раствора с применением в качестве сорбентов диоксида титана(IV) или материалов на основе железа — перспективное направление развития методов определения мышьяка в металлургических материалах.

\* \* \*

Таким образом, анализ литературы показал, что для определения мышьяка в металлургических материалах и рудах преимущественно используют методы АЭС-ИСП, ЭТААС, МС-ИСП. При этом для достижения необходимой точности анализа используют, как правило, разделение мышьяка и матричных компонентов. Для этого широко применяют технику с предварительной генерацией гидридов мышьяка, что позволяет увеличить чувствительность определения и снизить предел обнаружения мышьяка. Существующие методики с предварительной генерацией гидридов в сочетании со спектральными методами не универсальны и требуют индивидуального подхода к каждому типу образцов, что затрудняет их использование в массовом анализе проб нестандартного состава. Сорбция – один из перспективных методов разделения мышьяка и матричных компонентов для его последующего определения. Эффективными и доступными являются сорбенты на основе железа или диоксида титана(IV). Разработка новых экспрессных и селективных методик определения мышьяка в широком диапазоне концентраций в различных металлургических материалах и рудах по-прежнему остается актуальной задачей.

*Работа выполнена при поддержке РФФ, проект 21-73-20039.*

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Набойченко С.С., Мамяченков С.В., Карелов С.В.* Мышьяк в цветной металлургии. Екатеринбург: УрО РАН, 2004. 240 с.
2. *Копылов Н.И., Каминский Ю.Д.* Мышьяк. Новосибирск: Сибирское университетское издательство, 2004. С. 306.
3. *Long G., Peng Y., Bradshaw D.* A review of copper–arsenic mineral removal from copper concentrates // *Miner. Eng.* 2012. V. 36–38. P. 179. <https://doi.org/10.1016/j.mineng.2012.03.032>
4. *Xin Wb., Song B., Huang Cg., Song M., Song G.* Effect of arsenic content and quenching temperature on solidification microstructure and arsenic distribution in iron-arsenic alloys // *Int. J. Miner. Metall. Mater.* 2015. V. 22. № 7. P. 704. <https://doi.org/10.1007/s12613-015-1125-8>
5. *Safarzadeh M.S., Moats M.S., Miller J.D.* Recent trends in the processing of enargite concentrates // *Min. Process. Ext. Metall. Rev.* 2014. V. 35. № 5. P. 283. <https://doi.org/10.1080/08827508.2012.723651>
6. *Nazari A.M., Radzinski R., Ghahreman A.* Review of arsenic metallurgy: Treatment of arsenical minerals and the immobilization of arsenic // *Hydrometallurgy.* 2017. V. 174. P. 258. <https://doi.org/10.1016/j.hydromet.2016.10.011>
7. *Ostermeyer P., Bonin L., Folens K., Verbruggen F., García-Timmermans C., Verbeken K., Rabaey K., Hennebel T.* Effect of speciation and composition on the kinetics and precipitation of arsenic sulfide from industrial metallurgical wastewater // *J. Hazard. Mater.* 2021. V. 409. Article 124418. <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2020.124418>
8. *Mondal P., Majumder C., Mohanty B.* Laboratory based approaches for arsenic remediation from contaminated water: Recent developments // *J. Hazard. Mater.* 2006. V. 137. P. 464. <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2006.02.023>
9. *Ruja B., Chakraborty S., Nayak J., Chatterjee R.* Treatment of arsenic sludge generated from groundwater treatment plant: A review towards a sustainable solution // *S. Afr. J. Chem. Eng.* 2021. V. 37. P. 214. <https://doi.org/10.1016/j.sajce.2021.06.003>
10. *Brooks R.R., Ryan D.E., Zhang H.* Atomic absorption spectrometry and other instrumental methods for quantitative measurements of arsenic // *Anal. Chim. Acta.* 1981. V. 131. P. 1. [https://doi.org/10.1016/S0003-2670\(01\)93528-7](https://doi.org/10.1016/S0003-2670(01)93528-7)
11. *Dominguez-Alvarez J.* Capillary electrophoresis coupled to electrospray mass spectrometry for the determination of organic and inorganic arsenic compounds in water samples // *Talanta.* 2020. V. 212. Article 120803. <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2020.120803>
12. *Мухеев И.В., Карпучина Е.А., Усольцева Л.О., Самарина Т.О., Волков Д.С., Проскурнин М.А.* Применение атомно-эмиссионной спектроскопии с микроволновой плазмой и генерации гидридов для определения мышьяка и селена в минеральной воде // Заводск. лаборатория. Диагностика материалов. 2016. Т. 82. № 6. С. 5.
13. *Behari J.R., Prakash R.* Determination of total arsenic content in water by atomic absorption spectroscopy (AAS) using vapour generation assembly (VGA) // *Chemosphere.* 2006. V. 63 № 1. P. 17. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2005.07.073>
14. *Pu S., Sun H., Hou X., Xu K.* A colorimetric assay for the determination of trace arsenic based on in-situ formation of AuNPs with synergistic effect of arsine and iodide // *Anal. Chim. Acta.* 2021. V. 1144. P. 61.
15. *Растегаев О.Ю., Толоконникова Т.П., Малишевский А.О., Чупис В.Н.* Хемосорбционное фотометрическое определение мышьяка в газовоздушных средах для целей экологического контроля и мониторинга // Теоретическая и прикладная экология. 2011. № 4. С. 103.
16. *Anawar H. Md.* Arsenic speciation in environmental samples by hydride generation and electrothermal atomic absorption spectrometry // *Talanta.* 2012. V. 88. P. 30. <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2011.11.068>
17. *Yang H., He M., Wang X.* Concentration and speciation of antimony and arsenic in soil profiles around the world's largest antimony metallurgical area in China // *Environ. Geochem. Health.* 2015. V. 37. P. 21. <https://doi.org/10.1007/s10653-014-9627-2>
18. *Бурьлин М.Ю.* Особенности электротермического атомно-абсорбционного определения мышьяка в почвах с дозированием суспензий // Журн. аналит. химии. 2015. Т. 70. № 1. С. 37. (*Burylin M.Y.* Specific features of the determination of arsenic in

- soils by electrothermal atomic absorption spectrometry with the ingestion of suspensions // *J. Anal. Chem.* 2015. T. 70. № 1. С. 39.)  
<https://doi.org/10.1134/S1061934815010050>
19. *Schneider M., Cadorim H. R., Welz B., Carasek E., Feldmann J.* Determination of arsenic in agricultural soil samples using high-resolution continuum source graphite furnace atomic absorption spectrometry and direct solid sample analysis // *Talanta*. 2018. V. 188. P. 722.  
<https://doi.org/10.1016/j.talanta.2018.06.052>
  20. *Luvonga C., Rimmer C.A., Yu L.L., Lee S.B.* Determination of total arsenic and hydrophilic arsenic species in seafood // *J. Food Compos. Anal.* 2021. V. 96. Article 103729.  
<https://doi.org/10.1016/j.jfca.2020.103729>
  21. *Kara S., Chormey D.S., Saygilar A., Bakirdere S.* Arsenic speciation in rice samples for trace level determination by high performance liquid chromatography-inductively coupled plasma-mass spectrometry // *Food Chem.* 2021. V. 356. Article 129706.  
<https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2021.129706>
  22. *Sorbo A., Turco A.C., Gregorio M.D., Ciaralli L.* Development and validation of an analytical method for the determination of arsenic, cadmium and lead content in powdered infant formula by means of quadrupole inductively coupled plasma mass spectrometry // *Food Control*. 2014. V. 44. P. 159.  
<https://doi.org/10.1016/j.foodcont.2014.03.049>
  23. *Cheng L., Yang X., Shi M., Zhang W.* Rapid extraction of arsenic species from traditional Chinese herbal by dual-frequency ultrasound-assisted enzymatic digestion prior to spectral analysis // *J. Chromatogr. A*. 2020. V. 1619. Article 460915.  
<https://doi.org/10.1016/j.chroma.2020.460915>
  24. *Новоселов А.Н.* Определение содержания свинца, кадмия, мышьяка и ртути в некоторых фармацевтических субстанциях методом атомно-абсорбционной спектроскопии с электротермической атомизацией // *Наука и современность*. 2010. № 4–2. С. 9.
  25. *Afridi H.I., Kazi T.G., Kazi A.G., Shah F., Wadhwa S.K., Kolachi N.F., Shah A.Q., Baig J.A., Kazi N.* Levels of arsenic, cadmium, lead, manganese and zinc in biological samples of paralysed steel mill workers with related to controls // *Biol. Trace Elem. Res.* 2011. V. 144. P. 164.  
<https://doi.org/10.1007/s12011-011-9063-4>
  26. *Bahrami A., Sathyapalan T., Moallem S.A., Sahebkar A.* Counteracting arsenic toxicity: Curcumin to the rescue? // *J. Hazard Mater.* 2020. V. 400. Article 123160.  
<https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2020.123160>
  27. *Rahaman Md.S., Rahman Md.M., Mise N., Sikder Md.T., Ichihara G., Uddin Md.K., Kurasaki M., Ichihara S.* Environmental arsenic exposure and its contribution to human diseases, toxicity mechanism and management // *Environ. Pollut.* 2021. V. 289. Article 117940.  
<https://doi.org/10.1016/j.envpol.2021.117940>
  28. *Leermakers M., Baeyens W., Gieter M.De, Smedts B., Meert C., Bisschop H.C.De, Morabito R., Quevauviller Ph.* Toxic arsenic compounds in environmental samples: Speciation and validation // *Trends Anal. Chem.* 2006. V. 25. № 1. P. 1.  
<https://doi.org/10.1016/j.trac.2005.06.004>
  29. *Jain C.K., Ali I.* Arsenic: Occurrence, toxicity and speciation techniques // *Water Res.* 2000. V. 17. Article 4304.  
[https://doi.org/10.1016/S0043-1354\(00\)00182-2](https://doi.org/10.1016/S0043-1354(00)00182-2)
  30. *Шумилова М.А.* Методы определения мышьяка в природных объектах // *Вестник Удмуртского университета*. 2012. № 4. С. 69.
  31. *Anawar Md H.* Arsenic speciation in environmental samples by hydride generation and electrothermal atomic absorption spectrometry // *Talanta*. 2012. № 88. P. 30.  
<https://doi.org/10.1016/j.talanta.2011.11.068>
  32. *Rajakovic L.V., Todorovic Z.N., Rajakovic-Ognjanovic V.N., Onjia A.E.* Analytical methods for arsenic speciation analysis // *J. Serb. Chem.* 2013. V. 78. № 10. P. 1461.  
<https://doi.org/10.2298/JSC130315064R>
  33. *Liu Z.-G., Huang X.-J.* Voltammetric determination of inorganic arsenic // *Trends Anal. Chem.* 2014. V. 60. P. 25.  
<https://doi.org/10.1016/j.trac.2014.04.014>
  34. *Ma J., Sengupta M.K., Yuan D., Dasgupta P.K.* Speciation and detection of arsenic in aqueous samples: A review of recent progress in non-atomic spectrometric methods // *Anal. Chim. Acta*. 2014. V. 831. P. 1.  
<https://doi.org/10.1016/j.aca.2014.04.029>
  35. *Guo Z., Yang M., Huang X.-J.* Review article recent developments in electrochemical determination of arsenic // *Curr Opin. Electrochem.* 2017. V. 3. P. 130.  
<https://doi.org/10.1016/j.coelec.2017.08.002>
  36. *Xu X., Niu X., Li X., Li Z., Du D., Lin Y.* Nanomaterial-based sensors and biosensors for enhanced inorganic arsenic detection: A functional perspective // *Sens. Actuators B: Chem.* 2020. V. 315. Article 128100.  
<https://doi.org/10.1016/j.snb.2020.128100>
  37. *Welna M., Szymczycha-Madeja A., Pohl P.* Comparison of strategies for sample preparation prior to spectrometric measurements for determination and speciation of arsenic in rice // *Trends Anal. Chem.* 2015. V. 65. P. 122.  
<https://doi.org/10.1016/j.trac.2014.11.007>
  38. *Sadee B., Foulkes M.E., Hill S.J.* Coupled techniques for arsenic speciation in food and drinking water: A review // *J. Anal. At. Spectrom.* 2015. V. 30. P. 102.  
<https://doi.org/10.1039/C4JA00269E>
  39. *Jinadasa K.K., Pena-Vazquez E., Bermejo-Barrera P., Moreda-Pineiro A.* Smart materials for mercury and arsenic determination in food and beverages // *Microchem. J.* 2022. V. 179. Article 107472.  
<https://doi.org/10.1016/j.microc.2022.107472>
  40. *Sanchez-Rodas D., Sanchez de la Campa A.M., Alsioufi L.* Analytical approaches for arsenic determination in air: A critical review // *Anal. Chim. Acta*. 2015. V. 898. P. 1.  
<https://doi.org/10.1016/j.aca.2015.09.043>
  41. *Braeuer S., Goessler W.* Arsenic species in mushrooms, with a focus on analytical methods for their determination – A critical review // *Anal. Chim. Acta*. 2019. V. 1073. P. 1.  
<https://doi.org/10.1016/j.aca.2019.04.004>

42. Yu H., Li C., Tian Y., Jiang X. Recent developments in determination and speciation of arsenic in environmental and biological samples by atomic spectrometry // *Microchem. J.* 2020. V. 152. Article 104312. <https://doi.org/10.1016/j.microc.2019.104312>
43. Shalvi, Gautam V., Verma K.L., Suman, Jain V.K., Kumar A. An overview of advanced approaches for detecting arsenic at trace levels // *Environ. Nanotechnol. Monit. Manag.* 2022. V. 18. Article 100730. <https://doi.org/10.1016/j.enmm.2022.100730>
44. Yu H., Li C., Tian Y., Jiang X. Recent developments in determination and speciation of arsenic in environmental and biological samples by atomic spectrometry // *Microchem. J.* 2020. V. 152. Article 104312. <https://doi.org/10.1016/j.microc.2019.104312>
45. Reis V.A.T., Duarte A.C. Analytical methodologies for arsenic speciation in macroalgae: A critical review // *Trends Anal. Chem.* 2018. V. 102. P. 170. <https://doi.org/10.1016/j.trac.2018.02.003>
46. Reid M.S., Karen S.H., Schofield J.R.M., Uppal J.S., Lin Y., Lu X., Peng H., Le X.C. Arsenic speciation analysis: A review with an emphasis on chromatographic separations // *Trends Anal. Chem.* 2020. V. 123. Article 115770. <https://doi.org/10.1016/j.trac.2019.115770>
47. Williams W.J. *Handbook of Anion Determination.* London: Butterworth-Heinemann, 2013. P. 4.
48. Grudpan K., Worakijcharoenchai N., Sooksamiti P., Jaktunee J., Christian G. Flow injection spectrophotometric determination of As(III) and As(V) using molybdate reagent with solid phase extraction in-valve column // *Indian J. Chem. A.* 2003. V. 42. № 12. P. 2939.
49. Абражеев Р.В., Зорин А.Д., Пегеева Е.Ю. Определение мышьяка по методу “молибденовой сини” после предварительного концентрирования на ионообменных смолах // *Аналитика и контроль.* 2003. Т. 7. № 1. С. 22.
50. Скупневский С.В. О возможности вольтамперометрического контроля мышьяка в железосодержащих промстоках // *Заводск. лаборатория. Диагностика материалов.* 2006. Т. 72. № 8. С. 13.
51. Pillai A., Sunita G., Gupta V.K. A new system for the spectrophotometric determination of arsenic in environmental and biological samples // *Anal. Chim. Acta.* 2000. V. 408. P. 111. [https://doi.org/10.1016/S0003-2670\(99\)00832-6](https://doi.org/10.1016/S0003-2670(99)00832-6)
52. Yonga C. ICP-AES determination of 15 kind of impurity elements in the vanadium-aluminum alloy // *Procedia Eng.* 2011. V. 24. P. 447. <https://doi.org/10.1016/j.proeng.2011.11.2674>
53. Al-Harashsheh M., Kingman S., Somerfield C., Ababneh F. Microwave-assisted total digestion of sulphide ores for multi-element analysis // *Anal. Chim. Acta.* 2009. V. 638. P. 101. <https://doi.org/10.1016/j.aca.2009.02.030>
54. Доронина М.С., Ширяева О.А., Филатова Д.Г., Барановская В.Б., Карпов Ю.А. Определение мышьяка, кадмия, селена и теллура в техногенном сырье после сорбционного концентрирования на гидроксидов методом атомно-эмиссионной спектроскопии с индуктивно-связанной плазмой // *Заводск. лаборатория. Диагностика материалов.* 2013. Т. 79. № 8. С. 3.
55. Белозерова А.А., Майорова А.В., Печищева Н.В., Боярников А.Г., Шуняев К.Ю. Методика определения мышьяка, сурьмы и висмута в материалах с высоким содержанием вольфрама и меди методом атомно-эмиссионной спектроскопии с индуктивно-связанной плазмой // *Заводск. лаборатория. Диагностика материалов.* 2016. Т. 82. № 6. С. 10.
56. Манишин В.И., Винокурова Е.К., Дорошенко А.И. Определение массовой доли Pb, Sn, Fe, Bi, Sb, As, Al, Mn, Ni, Si, Te, Zn, Se в пробах материалов на основе меди и фосфора методом атомно-эмиссионной спектроскопии с индукционной плазмой // *Методы и объекты химического анализа.* 2008. Т. 3. № 2. С. 163.
57. Доронина М.С., Ширяева О.А., Филатова Д.Г., Петров А.М., Дальнова О.А., Барановская В.Б., Карпов Ю.А. Сорбционно-атомно-эмиссионное определение As, Bi, Sb, Se и Te в возвратном металлосодержащем сырье // *Заводск. лаборатория. Диагностика материалов.* 2013. Т. 79. № 11. С. 3.
58. Майорова А.В., Мельчаков С.Ю., Окунева Т.Г., Воронцова К.А., Машковцев М.А. Изучение процесса соосаждения мышьяка и сурьмы при отделении макроколичеств железа, хрома в виде  $\text{Na}_3\text{FeF}_6$ ,  $\text{Na}_3\text{CrF}_6$  // *Аналитика и контроль.* 2017. Т. 21. № 3. С. 281.
59. Майорова А.В., Белозерова А.А., Мельчаков С.Ю., Машковцев М.А., Суворкина А.С., Шуняев К.Ю. Определение содержания мышьяка и сурьмы в ферровольфраме методом атомно-эмиссионной спектроскопии с индуктивно связанной плазмой // *Журн. аналит. химии.* 2019. Т. 74. № 7 Приложение. С. S24. <https://doi.org/10.1134/S1061934819070141>
60. Майорова А.В., Белозерова А.А., Окунева Т.Г., Шуняев К.Ю. Процедура осаждения железа, хрома, молибдена, вольфрама при определении мышьяка и сурьмы в легированной стали // *Журн. аналит. химии.* 2020. Т. 75. № 5. С. 413.
61. Chen J.-F., Huang H.-B., Chen Z.-J., Zhong J.-H., Zheng Z.-Z. Determination of arsenic, copper, manganese, molybdenum, phosphorus and silicon in ferro-tungsten by inductively coupled plasma atomic emission spectrometry // *Metallurgical Analysis.* 2011. V. 31. № 3. P. 42.
62. Якимович П.В., Алексеев А.В. Определение галлия, германия, мышьяка и селена в жаропрочных никелевых сплавах, микролегированных РЗМ, методом ИСП-МС // *Труды ВИАМ.* 2015. Т. 3. С. 3. <https://doi.org/10.18577/2307-6046-2015-0-3-9-9>
63. Hu Z., Gao S., Hu S., Yuan H., Liu X., Liu Y. Suppression of interferences for direct determination of arsenic in geological samples by inductively coupled plasma mass spectrometry // *J. Anal. At. Spectrom.* 2005. V. 20. P. 1263. <https://doi.org/10.1039/B507200J>
64. Филатова Д.Г., Доронина М.С., Дальнова О.А., Ширяева О.А., Карпов Ю.А. Определение мышьяка, селена и сурьмы методом масс-спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой после группового сорбционного выделения // *Заводск. лаборатория.*

- рия. Диагностика материалов. 2013. Т. 79. № 9. С. 3.
65. *Li B., He H., Shi S., Ma X., Wen H., Lu C.* Simultaneous determination of iodine, bromine, selenium and arsenic in geological samples by inductively coupled plasma mass spectrometry // *J. Anal. At. Spectrom.* 2002. V. 17. P. 371.  
<https://doi.org/10.1039/B107161K>
66. *Santos E.J., Beatriz H.A., Olkuszewski J.L., Saint'Pierre T.D., Curtius A.J.* Determination of trace metals in electrolytic copper by ICP OES and ICP-MS // *Braz. Arch. Biol. Technol.* 2005. V. 48. № 5. P. 681.  
<https://doi.org/10.1590/S1516-89132005000600002>
67. *Алексеев А.В., Якимович П.В.* Определение мышьяка и селена в жаропрочных никелевых сплавах методом ИСП-МС с гидридной генерацией паров // *Труды ВИАМ.* 2014. № 11. С. 1.  
<https://doi.org/10.18577/2307-6046-2020-0-11-3-10>
68. *Chen Z.-C., Jiang S.-J.* Determination of Ge, As and Se in nickel-based alloys by flow injection hydride generation dynamic reaction cell inductively coupled plasma mass spectrometry // *J. Anal. At. Spectrom.* 2006. V. 21. P. 566.  
<https://doi.org/10.1039/B600409A>
69. *Hasegawa S.* Determination of trace elements in high purity tungsten by solid-phase extraction/ICP-MS // *Mater. Trans.* 2008. V. 49. № 9. P. 2054  
<https://doi.org/10.2320/matertrans.MRA2008135>
70. *Huang D., Liao S., Dang Z.* Study on determination of impurities in tungsten concentrates with ICP-MS // *Rare Metal Mat. Eng.* 2006. V. 35. №2. P. 333.
71. *Путышев А.А., Энова Е.Н.* Спектральные помехи полиатомных ионов в методе масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой // *Аналитика и контроль.* 2001. Т. 5. № 4. С. 335.
72. *Алексеев А.В., Якимович П.В., Легкодухова И.С.* Определение низких содержаний (менее 0,0005% (по массе)) мышьяка в никелевых сплавах методом ИСП-МС И ААС с электротермической атомизацией // *Труды ВИАМ.* 2020. № 11. С. 3.  
<https://doi.org/10.18577/2307-6046-2020-0-11-3-10>
73. *Welz B., Sperling M.* Atomic Absorption Spectrometry. Weinheim: Wiley-VCH, 2008. 965 p.
74. *Сафарова В.И., Шайдулина Г.Ф., Михеева Т.Н., Кудашева Ф.Х., Низамудинова Н.Р.* Определение Se, As, Sb, Te, Bi в сточных водах горно-обогатительных комбинатов методом ААС-ЭТА // *Заводск. лаборатория. Диагностика материалов.* 2010. Т. 76. № 1. С. 15.
75. *Нехода Е.С., Банных Л.Н., Кудинова Т.Ф., Седых Э.М., Курбакова И.В.* Микроволновая подготовка углеродсодержащих сульфидных руд и продуктов их обогащения к определению сурьмы и мышьяка // *Заводск. лаборатория. Диагностика материалов.* 2007. Т. 73. № 6. С. 3.
76. *Sakuragawa A., Taniai T., Uzawa A.* The determination of arsenic in ААС-ЕТА steel and flow injection, based on the method in the real-time extraction system of traces of iodide // *J. Iron Steel Inst. Jap.* 2003. V. 89. № 9. P. 927.
77. *Путышев А.А.* Атомно-абсорбционный спектральный анализ. М.: Техносфера, 2009. 784 с.
78. *Ондар У.В., Карпукова О.М., Бутаков Э.М., Шитенкова Е.А., Смагунова А.Н.* Разработка методики рентгенофлуоресцентного определения мышьяка в почвах и твердых отходах переработки кобальтовой руды // *Аналитика и контроль.* 2000. Т. 4. № 1. С. 66.
79. *Хохлова И.В., Кузьмина Т.Г., Рощина И.А.* Многоэлементное определение состава сульфидных руд с помощью рентгенофлуоресцентного метода анализа // *Журн. аналит. химии.* 2014. Т. 69. № 7. С. 774.  
<https://doi.org/10.7868/S0044450214070093>
80. *Liu Q.* Determination of impurities of bismuth and arsenic in iron, steel and alloys of atomic fluorescence spectrometry with the generation of hydrides // *Spectrosc. Spectral Anal.* 2000. V. 20. № 1. P. 84.
81. *Chanvaivit S., Brindle I.D.* Matrix independent determination of hydride-forming elements in steels by hydride generation-inductively coupled plasma atomic emission spectrometry // *J. Anal. At. Spectrom.* 2000. V. 15. № 8. P. 1015.  
<https://doi.org/10.1039/B002263M>
82. *Matsumoto A., Takeuchi H., Nakahara T.* Simultaneous determination of arsenic and antimony in steels and pure coppers by high power nitrogen microwave induced plasma atomic emission spectrometry coupled with hydride generation technique // *Tetsu-to-Hagane.* 2002. V. 88. № 5. P. 270.  
[https://doi.org/10.2355/tetsutohagane1955.88.5\\_270](https://doi.org/10.2355/tetsutohagane1955.88.5_270)
83. *D'Ulivo A., Bramanti E., Lampugnani L., Zamboni R.* Improving the analytical performance of hydride generation non-dispersive atomic fluorescence spectrometry. Combined effect of additives and optical filters // *Spectrochim. Acta B: At. Spectrosc.* 2001. V. 56. № 10. P. 1893.  
[https://doi.org/10.1016/S0584-8547\(01\)00341-X](https://doi.org/10.1016/S0584-8547(01)00341-X)
84. *Wagatsuma K.* Direct determination of arsenic in steel by glow discharge optical emission spectrometry // *Anal. Sci.* 2003. V. 19. P. 325.  
<https://doi.org/10.2116/analsci.19.325>
85. *Singh N., Sarkar A.K., Ramchandran R., Lal K.* Determination of arsenic in fly ash and sulphide ore by flame atomic absorption spectrometry using hydride generator // *Asian J. Chem.* 2003. V. 15. № 3. P. 1327.
86. *Taniai T., Sakuragawa A., Uzawa A.* Determination of arsenic or tin in steels by the automated extraction system with a recycled solvent and an improved gravity phase separation column // *J. Iron Steel Inst. Jap.* 2004. V. 44. № 11. P. 1852.  
<https://doi.org/10.2355/isijinternational.44.1852>
87. *Wiltche H., Brenner I.B., Knapp G., Prattes K.* Simultaneous determination of As, Bi, Se, Sn and Te in high alloy steels-re-evaluation of hydride generation inductively coupled plasma atomic emission spectrometry // *J. Anal. At. Spectrom.* 2007. V. 22. P. 1083.  
<https://doi.org/10.1039/B618536N>
88. *Chowdary G.S., Sunilkumar B., Kumar A.* Determination of arsenic in geological samples // *Explor. Res. At. Miner.* 2007. V. 17. P. 209.

89. *Смирнов Е.В., Сидоренко Е.К., Ермолаева Т.Н.* Атомно-абсорбционное определение мышьяка в виде летучих гидридов в промышленных и природных материалах // Вестник ВГУ. Серия: Химия, Биология, Фармация. 2012. № 2. С. 97.
90. *Li X., Su Y., Xu K., Houa X., Lv Y.* Simple and sensitive determination of arsenic by volatile arsenic trichloride generation atomic fluorescence spectrometry // *Talanta*. 2007. V. 72. P. 1728. <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2007.03.019>
91. *Zheng H.D., Liu B., Zhang Y.P., Wu L.Y.* Determination of arsenic, antimony, bismuth in ferrotungsten by inductively coupled plasma atomic emission spectrometry // *Metallurgical Analysis*. 2010. V. 28. № 3. P. 32.
92. *Chen J., Huang H., Chen Z., Zhong J., Zheng Z.* Determination of arsenic, copper, manganese, molybdenum, phosphorus and silicon in ferrotungsten by inductively coupled plasma atomic emission spectrometry // *Metallurgical Analysis*. 2011. V. 31. № 3. P. 42.
93. *Macarovsca G.T., Bortoleto G.G., Cadore S.* Silica modified with zirconium oxide for on-line determination of inorganic arsenic using a hydride generation-atomic absorption system // *Talanta*. 2007. V. 71. P. 1150. <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2006.06.006>
94. *Li Z., Yang X., Guo Y., Li H., Feng Y.* Simultaneous determination of arsenic, antimony, bismuth and mercury in geological materials by vapor generation - four-channel non-dispersive atomic fluorescence spectrometry // *Talanta*. 2008. V. 74. P. 915. <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2007.07.028>
95. *Song X.-J., Guo P.-R., Chen H.-T., Duan T.-C.* Determination of arsenic in lead-based alloy using hydride generation atomic fluorescence spectrometry // *Chinese J. Anal. Chem.* 2007. V. 35. № 8. P. 1183. [https://doi.org/10.1016/S1872-2040\(07\)60078-4](https://doi.org/10.1016/S1872-2040(07)60078-4)
96. *Zhou C.Y., Qu W., Li W.J., Cai L.L.* Simultaneous determination of arsenic, antimony and bismuth in chemical materials by inductively coupled plasma optical emission spectrometry // *Key Eng. Mat.* 2016. V. 723. P. 579. <https://doi.org/10.4028/www.scientific.net/KEM.723.579>
97. *Paula J.F.R., Froes-Silva R.E.S., Ciminelli V.S.T.* Arsenic determination in complex mining residues by ICP OES after ultrasonic extraction // *Microchem. J.* 2012. V. 104. P. 12. <https://doi.org/10.1016/j.microc.2012.03.019>
98. *Sipola T., Alatarvas T., Fabritius T., Peramaki P.* Determination of alloying and impurity elements from matrix and inclusions from a process sample of a double stabilized stainless steel // *ISIJ Int.* 2016. V. 56. № 8. P. 1445. <https://doi.org/10.2355/isijinternational.ISIJINT-2016-071>
99. *Thangavel S., Dash K., Dhavile S.M., Sahayam A.C.* Determination of traces of As, B, Bi, Ga, Ge, P, Pb, Sb, Se, Si and Te in high-purity nickel using inductively coupled plasma-optical emission spectrometry (ICP-OES) // *Talanta*. 2015. V. 131. P. 505. <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2014.08.026>
100. *Xiong C.X., Liu Y.R., Gu J.P.* Rapid Determination of As, Sb, Bi and Hg in gold ore samples by AFS with L-cysteine as a prereducer // *Adv. Mat. Res.* 2011. V. 304. P. 328. <https://doi.org/10.4028/www.scientific.net/AMR.304.328>
101. *Itagaki T., Ashino T., Takada K., Wagatsuma K.* Determination of trace amounts of arsenic, bismuth, antimony and tin in low alloy steel by inductively coupled plasma optical emission spectrometry after separation by co-precipitation with manganese (IV) oxide // *Bunseki Kagaku*. 2010. V. 59. № 1. P. 43. <https://doi.org/10.2116/bunsekikagaku.59.43>
102. *Agrawal Y.K., Vyas J.M.* Liquid-liquid extraction, speciation, separation and removal of As(III), Sb(III) and Bi(III) with 15-crown-5-phenylbenzohydroxamic acid and trace determination by ICP-AES // *Rev. Anal. Chem.* 2009. V. 28. № 2. P. 93. <https://doi.org/10.1515/REVAC.2009.28.2.93>
103. *Черникова И.И., Фурсова С.С., Ермолаева Т.Н.* Анализ медных сплавов методом атомно-эмиссионной спектроскопии с индуктивно-связанной плазмой и искровым пробоотбором // Заводск. лаборатория. Диагностика материалов. 2020. Т. 86. № 3. С. 11. <https://doi.org/10.26896/1028-6861-2020-86-3-11-19>
104. *Inoshita S., Suzuki S., Okada Y., Kato M., Hirai S., Kimura A., Hatsukawa Y., Toh Y., Koizumi M., Oshima M.* Determination of arsenic and antimony in "Tatara" steel making sample by neutron activation analysis combined with multiple gamma-ray detection // *Tetsu-to-Hagane* 2008. V. 94. № 9. P. 345. <https://doi.org/10.2355/tetsutohagane.94.345>
105. *Taseska M., Jacimovic R., Stibilj V., Stafilov T., Makreski P., Jovanovski G.* Determination of trace elements in some copper minerals by  $k_0$ -neutron activation analysis // *Appl. Radiat. Isot.* 2012. V. 70. № 1. P. 35. <https://doi.org/10.1016/j.apradiso.2011.07.009>
106. *Kimura A., Oshima M.* Determination of traces of arsenic and antimony in certified reference steel samples by neutron activation analysis with multiple gamma-ray detections // *Tetsu-to-Hagane*. 2004. V. 90. № 12. P. 1004. [https://doi.org/10.2355/tetsutohagane1955.90.12\\_1004](https://doi.org/10.2355/tetsutohagane1955.90.12_1004)
107. *Ensaifi A.A., Ring A.C., Fritsch I.* Highly sensitive voltammetric speciation and determination of inorganic arsenic in water and alloy samples using ammonium 2-amino-1-cyclopentene-1-dithiocarboxylate // *Electroanalysis*. 2010. V. 22. № 11. P. 1175. <https://doi.org/10.1002/elan.200900347>
108. *Junsomboon J., Sooksamiti P., Grudpan K., Lapanant-noppakhun S., Thavornyuthikarn P., Jakmune J.* Cathodic stripping voltammetric procedure for determination of some inorganic arsenic species in water, soil and ores samples // *Chiang Mai J. Sci.* 2009. V. 36. № 3. P. 369.
109. *Немодрук А.А.* Аналитическая химия мышьяка. М.: Наука, 1976. С. 147.
110. *Карнов Ю.А., Савостин А.П.* Методы пробоотбора и пробоподготовки. М: Лаборатория знаний, 2010. С. 88.
111. *Itagaki T., Takada K., Wagatsuma K., Abiko K.* Comparison of ICP atomic emission intensities on axial and radial views, and determination of trace amounts of As, Sb and Sn in iron and steel // *Tetsu-to-Hagane*.

2003. V. 89. № 9. P. 890.  
[https://doi.org/10.2355/tetsutohagane1955.89.9\\_890](https://doi.org/10.2355/tetsutohagane1955.89.9_890)
112. *Huang D., Shijun L., Dang Z.* Study on determination of impurities in tungsten concentrates with ICP-MS // *Rare Metal Mat. Eng.* 2006. V. 35. № 2. P. 333.
113. *Liu B., Kim K.H., Kumar V., Kim S.* A review of functional sorbents for adsorptive removal of arsenic ions in aqueous systems // *J. Hazard. Mater.* 2020. V. 388. Article 121815.  
<https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2019.121815>
114. *Mohan D., Pittman C.U. Jr.* Arsenic removal from water/wastewater using adsorbents – A critical review // *J. Hazard. Mater.* 2007. V. 142. № 1–2. P. 1.  
<https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2007.01.006>
115. *Bai Y., Tang X., Sun L., Yin W., Hu G., Liu M., Gong Y.* Application of iron-based materials for removal of antimony and arsenic from water: Sorption properties and mechanism insights // *Chem. Eng. J.* 2022. V. 431. Article 134143.  
<https://doi.org/10.1016/j.cej.2021.134143>
116. *Antoniadis V., Shakoор M.B., Al-Solaimani S.G., Wang H.* A critical review on arsenic removal from water using biochar-based sorbents: The significance of modification and redox reactions // *Chem. Eng. J.* 2020. V. 396. Article 125195.  
<https://doi.org/10.1016/j.cej.2020.125195>
117. *Gallegos-Garcia M., Ramirez-Muniz K., Song S.* Arsenic removal from water by adsorption using iron oxide minerals as adsorbents: A review // *Miner. Process. Extr. Metall. Rev.* 2012. V. 33. № 5. P. 301.  
<https://doi.org/10.1080/08827508.2011.584219>
118. *Hao L., Liu M., Wang N., Li G.* A critical review on arsenic removal from water using iron-based adsorbents // *RSC Adv.* 2018. V. 8 № 69. P. 39545.  
<https://doi.org/10.1039/C8RA08512A>
119. *Guan X., Du J., Meng X., Sun Y., Sun B., Hu Q.* Application of titanium dioxide in arsenic removal from water: A review // *J. Hazard. Mater.* 2012. V. 215–216. P. 1.  
<https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2012.02.069>
120. *Yan L., Hu S., Jing C.* Recent progress of arsenic adsorption on TiO<sub>2</sub> in the presence of coexisting ions: A review // *J. Environ. Sci.* 2016. V. 49. P. 74.  
<https://doi.org/10.1016/j.jes.2016.07.007>
121. *Rathia B.S., Kumar P.S.* A review on sources, identification and treatment strategies for the removal of toxic arsenic from water system // *J. Hazard. Mater.* 2021. V. 418. Article 126299.  
<https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2021.126299>
122. *Ординарцев Д.П., Печищева Н.В., Валеева А.А., Зайцева П.В., Коробицына А.Д., Белозерова А.А., Сушикова А.А., Петрова С.А., Шуняев К.Ю., Ремпель А.А.* Наноразмерный диоксид титана для удаления Cr(VI) и As(III) из водных растворов // *Журн. физ. химии.* 2022. Т. 96. № 11. С. 1614.  
<https://doi.org/10.31857/S0044453722110231>

УДК 543.51,543.05

## МЕТОД ТОНКОГО СЛОЯ ДЛЯ ЛА-МС-ИСП-АНАЛИЗА КОНЦЕНТРАТОВ ПРИМЕСЕЙ

© 2023 г. Н. С. Медведев<sup>а, \*</sup>, В. Д. Курбатова<sup>а, b</sup>, А. И. Сапрыкин<sup>а, b</sup>

<sup>а</sup>Институт неорганической химии им. А.В. Николаева Сибирского отделения Российской академии наук  
просп. Акад. Лаврентьева, 3, Новосибирск, 630090 Россия

<sup>б</sup>Новосибирский национальный государственный исследовательский университет  
ул. Пирогова, 1, Новосибирск, 630090 Россия

\*E-mail: medvedev@niic.nsc.ru

Поступила в редакцию 11.04.2022 г.

После доработки 18.06.2022 г.

Принята к публикации 20.06.2022 г.

Предложен способ анализа концентратов примесей методом тонкого слоя в сочетании с методом масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой (МС-ИСП) и лазерной абляцией (ЛА). Концентраты примесей выпаривали на предварительно подготовленных участках подложки из кремния высокой чистоты, после чего проводили ЛА-МС-ИСП-анализ. Изучено влияние параметров ЛА и условий регистрации спектров на сигнал аналитов и материала подложки. Проведена оценка аналитических возможностей метода тонкого слоя в сочетании с ЛА-МС-ИСП для анализа высокочистых веществ с предварительным концентрированием примесей. На примере анализа азотной кислоты высокой чистоты показано, что пределы обнаружения аналитов при ЛА-МС-ИСП-анализе концентратов примесей с использованием метода тонкого слоя находятся в диапазоне от  $n \times 10^{-11}$  до  $n \times 10^{-8}$  мас. %. Таким образом, разработка комбинированных методик анализа, включающих предварительное концентрирование примесей и анализ концентратов методом ЛА-МС-ИСП, позволяет снизить пределы обнаружения большинства аналитов на порядок величины по сравнению с инструментальным МС-ИСП-анализом.

**Ключевые слова:** масс-спектрометрия, индуктивно связанная плазма, метод тонкого слоя, лазерная абляция, вещества высокой чистоты, предварительное концентрирование примесей.

DOI: 10.31857/S004445022303009X, EDN: FTVMEJ

Получение высокочистых веществ играет важную роль в создании новых функциональных материалов с заданными физическими и химическими свойствами, которые во многом зависят от содержания примесей на микро- и наноуровне. Прогресс в этой области невозможен без разработки новых информативных, т.е. многоэлементных и высокочувствительных, методик количественного химического анализа (КХА) функциональных материалов и их прекурсоров. В настоящее время масс-спектрометрия с индуктивно связанной плазмой (МС-ИСП) является одним из наиболее информативных методов КХА как по числу определяемых элементов, так и по их пределам обнаружения (ПО) [1]. Тем не менее инструментальных возможностей метода МС-ИСП, особенно по ПО распространенных и технологически важных элементов, недостаточно для определения их на требуемом уровне концентраций. Одним из наиболее эффективных способов, позволяющих значительно снизить ПО аналитов, является

предварительное концентрирование примесей отгонкой основы пробы [2, 3].

Основной проблемой анализа концентратов микропримесей методами МС-ИСП и атомно-эмиссионной спектрометрии с индуктивно связанной плазмой (АЭС-ИСП) является необходимость их существенного разбавления (в 100–1000 раз) в процессе пробоподготовки при использовании стандартных систем пневматического ввода растворов проб в ИСП. Как правило, концентрат примесей представляет собой сухой остаток массой несколько миллиграммов или раствор объемом несколько микролитров, тогда как для проведения многоэлементного МС-ИСП- или АЭС-ИСП-анализа требуется раствор объемом несколько миллилитров [4–6]. Разбавление концентратов примесей приводит к снижению интенсивности аналитического сигнала (АС) определяемых элементов, повышению вероятности внесения неконтролируемых загрязнений и, как результат, повышению ПО аналитов. Следует также отметить низкую эффективность пневма-

тического распыления, так как в этом случае в ИСП поступает не более 2–3% анализируемого раствора.

Ранее Сапрыкиным с соавт. [7] предложен так называемый “метод тонкого слоя” для анализа концентратов микропримесей методом искровой масс-спектрометрии. Разработаны [8–10] комбинированные (т.е. включающие стадию предварительного концентрирования примесей) методики КХА деионизованной воды, высокочистых азотной, соляной, фтористоводородной и уксусной кислот, кадмия, теллура и их оксидов, позволяющие определять содержания до 60 элементов с ПО на уровне  $n \times 10^{-10}$ – $n \times 10^{-7}$  мас. %. Суть метода тонкого слоя заключается в выпаривании раствора концентрата примесей на специально подготовленной поверхности кремниевой пластины и последующем анализе сухого остатка. При анализе концентратов методом тонкого слоя достигаются высокие значения коэффициентов концентрирования при малом (20–50 мкл) расходе реактивов, что обеспечивает минимум вносимых загрязнений по распространенным примесям и значительное снижение ПО аналитов.

Следует ожидать, что аналогичные результаты могут быть достигнуты и при использовании метода тонкого слоя в сочетании с МС-ИСП с лазерным пробоотбором (ЛА-МС-ИСП) [11–13]. Подобный способ подготовки проб применили авторы работы [14] при ЛА-МС-ИСП-анализе биологических объектов. В работе [15] ЛА-МС-ИСП использовали для КХА крови. Аликвоты образцов выпаривали на фильтровальной бумаге, для расчета концентраций аналитов в образцы вводили внутренний стандарт – платину в концентрации  $1 \times 10^{-5}$  мас. %. Пределы обнаружения Cd, Co, Cu и Pb составили от  $4 \times 10^{-9}$  до  $5 \times 10^{-8}$  мас. %. Известен [16] способ анализа растворов, основанный на смешивании проб с ацетатом натрия, выпаривании полученной суспензии на полистироловой подложке и анализе сухого остатка методом ЛА-МС-ИСП. Авторам удалось снизить абсолютные ПО в 2–7 раз по сравнению с МС-ИСП-анализом растворов со стандартным пневматическим вводом проб. Оригинальный способ количественного ЛА-МС-ИСП-анализа стекол и катализаторов предложен в работах [17, 18]. Для построения градуировочных графиков авторы выпаривали стандартные растворы аналитов на поверхности анализируемых твердых образцов.

Цель настоящей работы – оценка аналитических возможностей метода тонкого слоя в сочетании с ЛА-МС-ИСП для анализа концентратов микропримесей при КХА веществ высокой чистоты с предварительным концентрированием примесей на примере анализа азотной кислоты высокой чистоты.

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

**Аппаратура.** Использовали квадрупольный МС-ИСП-спектрометр iCAP Qc (Thermo Scientific, США); устройство для лазерной абляции NWR-213 (ESi, США) для ввода анализируемых проб в ИСП. Пробы для выполнения ЛА-МС-ИСП-анализа с применением метода тонкого слоя наносили на поверхность специально подготовленной кремниевой подложки и помещали в ячейку для лазерной абляции. Основные параметры используемого оборудования приведены в табл. 1.

**Реактивы.** Азотную кислоту ос. ч. 27-5 дополнительно очищали суббойлерной перегонкой в дистилляционной системе DuoPUR (Milestone, США). Деионизованную воду с удельным сопротивлением не менее 18 МОм получали с применением системы очистки Direct-Q3 (Millipore, США). Для приготовления растворов для количественных измерений использовали многоэлементные стандартные растворы (МЭС) МЭС 1-4 и МЭС РЗМ (ООО Скат, Новосибирск, Россия). Концентрации элементов в МЭС составляли: МЭС-1: Al, Ca, Cd, Cr, Fe, K, Mg, Mn, Na, P, Zn 50 мкг/мл, Li 10 мкг/мл; МЭС-2: B, Bi, Co, Cu, Ga, In, Ni, Si, Ti, V 50 мкг/мл; МЭС-3: As, Pb, Rb, Sb, Se, Sn, Te 50 мкг/мл, Ba, Sr 20 мкг/мл, Ag, Au, Be 10 мкг/мл, Hg 5 мкг/мл; МЭС-4: Hf, Mo, Nb, Re, Ta, W, Zr 50 мкг/мл; МЭС-РЗМ: Ce, Dy, Er, Eu, Gd, Ho, La, Lu, Nd, Pr, Sc, Sm, Tb, Tm, Y и Yb 50 мкг/мл. В качестве внутреннего стандарта при измерениях применяли индий, который вводили в анализируемые растворы в виде стандартного раствора индия с концентрацией 2.0 мг/мл.

**Процедура подготовки проб** для ЛА-МС-ИСП-анализа с использованием метода тонкого слоя проводили следующим образом. В качестве подложки применяли платину из кремния высокой чистоты марки КДБ. Предварительно поверхность пластины промывали плавиковой кислотой и деионизованной водой. После этого аликвоту анализируемого раствора, концентрата примесей или раствора для градуировки объемом 10 мкл с добавлением внутреннего стандарта (индий в концентрации 100 нг/мл) наносили на поверхность кремниевой пластины и выпаривали под ИК-лампой в чистом боксе с принудительной тягой. Затем кремниевую платину переносили в камеру ЛА устройства NWR-213, проводили откачку камеры, продували ее гелием высокой чистоты и выполняли ЛА-МС-ИСП-анализ сухого остатка пробы. Изображения участка кремниевой пластины с сухим остатком анализируемой пробы до и после выполнения анализа представлены на рис. 1. Установили, что сухой остаток при выпаривании азотной кислоты осаждается в виде замкнутого кольца. Измерения сигнала аналитов по диаметру кольца показали, что различий в оса-

**Таблица 1.** Инструментальные параметры ЛА-МС-ИСП- и МС-ИСП-анализа

Параметр	Значение
<b>МС-ИСП</b>	
Мощность ИСП	1550 Вт
Плазмообразующий поток аргона	14 л/мин
Вспомогательный поток аргона	0.8 л/мин
Продолжительность регистрации сигнала аналитического изотопа	0.001 с (ЛА-МС-ИСП), 0.05 с (МС-ИСП)
Распылительный поток аргона	1.10 л/мин
Распылитель	MicroFlow PFA-ST ES 2040
<b>Лазерный пробоотбор</b>	
Пробоподающий поток (гелий)	0.5 л/мин
Дополнительный поток (аргон)	0.8 л/мин
Частота ЛА	20 Гц
Скорость сканирования поверхности пробы	400 мкм/с
Диаметр пробоотбора	100 мкм
Плотность энергии ЛА	0.1 Дж/см <sup>2</sup>

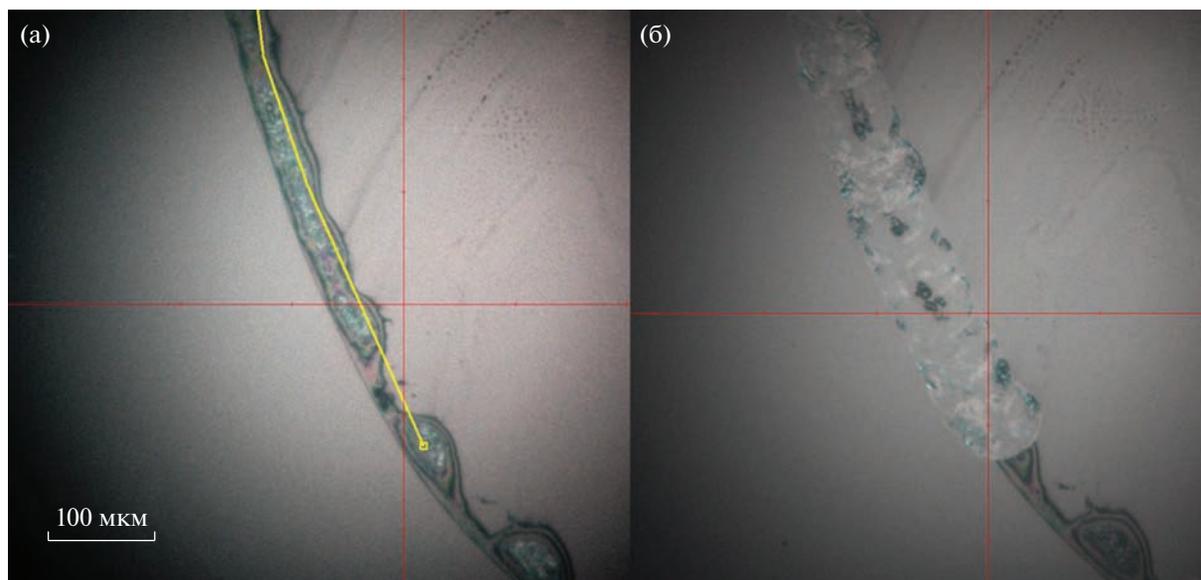
ждении элементов с различающимися физико-химическими свойствами не наблюдается.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

**Плотность энергии лазера.** Для реализации ЛА-МС-ИСП-анализа веществ высокой чистоты в сочетании с методом тонкого слоя необходимо обеспечить эффективный отбор анализируемой пробы с поверхности кремниевой подложки с минимальным вкладом материала подложки. Плотность энергии – это один из важных параметров

ЛА, определяющих эффективность пробоотбора. Для выбора оптимальных параметров ЛА использовали растворы с концентрацией аналитов 50 нг/мл, приготовленные из растворов МЭС и 0.5 М азотной кислоты. Аликвоты растворов объемом 10 мкл наносили на поверхность кремниевой пластины и проводили пробоподготовку, как описано выше.

Эффективность пробоотбора оценивали при следующих значениях плотности энергии: ~0.001, ~0.005, 0.01, 0.05, 0.1, 0.5 и 1 Дж/см<sup>2</sup> (значения плотностей энергии соответствуют 30, 35, 40, 44,



**Рис. 1.** Участок кремниевой пластины с концентратом примесей до проведения анализа (а), тот же участок после ЛА-МС-ИСП-анализа (б). Концентрация аналитов в исходном растворе 25 ppb.

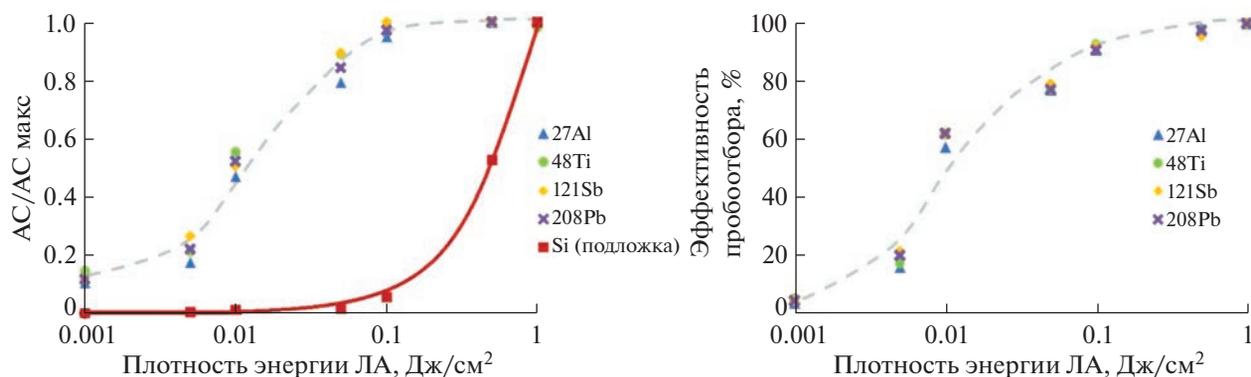


Рис. 2. Влияние плотности энергии лазерного излучения на величину сигнала аналитов и материала подложки – кремния (а); эффективность отбора раствора, выпаренного на кремниевой подложке (б).

47, 54 и 60% от энергии лазера по шкале устройства ЛА). Для расчета эффективности отбора сухого остатка пробы проводили повторный пробоотбор с тех же участков поверхности при плотности энергии лазера 1 Дж/см<sup>2</sup>. После этого из измеренных сигналов аналитических изотопов рассчитывали долю материала пробы, отобранного за первый период воздействия ЛА. Установили, что максимальная эффективность отбора концентрата пробы с поверхности подложки достигается при значениях плотности энергии ЛА 0.1 Дж/см<sup>2</sup> и выше. При меньших значениях плотности энергии эффективность пробоотбора уменьшается и происходит снижение АС определяемых элементов. Примеры полученных зависимостей приведены на рис. 2. Существенных различий экспериментальных результатов для разных элементов не наблюдали. Дальнейшие измерения проводили при плотности энергии ЛА 0.1 Дж/см<sup>2</sup>, так как использование больших значений не приводит к увеличению АС определяемых элементов, но при этом существенно возрастает сигнал материала подложки – кремния.

**Скорость сканирования поверхности образца** является одной из характеристик ЛА, определяющей эффективность пробоотбора и количество материала пробы, поступающего в ИСП, и существенно влияет на АС и ПО аналитов. При выборе скорости сканирования ее значения варьировали в диапазоне от 10 до 1000 мкм/с. Пробоотбор проводили при ранее выбранной плотности энергии ЛА 0.1 Дж/см<sup>2</sup>. Установили, что величина сигнала аналитов возрастает при увеличении скорости сканирования поверхности, при этом зависимость близка к линейной при изменении скорости сканирования в диапазоне от 50 до 1000 мкм/с (рис. 3а). Эффективность отбора сухого остатка пробы близка к 100% и существенно не изменяется при изменении скорости сканирования от 10 до 400 мкм/с, при большей скорости сканирования эффективность отбора сухого остатка пробы

снижается (рис. 3б). Наиболее низкие значения ПО аналитов достигаются при скорости сканирования 400 мкм/с, поэтому в дальнейшем использовали это значение.

**Условия регистрации аналитического сигнала.** Для получения воспроизводимых количественных результатов ЛА-МС-ИСП-анализа с использованием метода тонкого слоя необходимо обеспечить получение стабильного и интенсивного АС определяемых элементов. По данным микроскопических наблюдений (рис. 1), при выпаривании раствора на подложке материал пробы неравномерно распределяется по поверхности подложки. Чтобы учесть неравномерность распределения материала пробы целесообразно использовать внутренний стандарт, в качестве которого в анализируемые растворы вводили индий (100 нг/мл). Особенностью квадрупольных масс-спектрометров является последовательная регистрация сигналов аналитических изотопов. При регистрации сигналов аналитических изотопов примесей и внутреннего стандарта (<sup>115</sup>In) в ИСП может поступать материал пробы с различных участков поверхности, что может привести к низкой воспроизводимости отношения  $AC^X/AC^{In}$  (где X – изотоп аналита). Следовательно, для получения воспроизводимых результатов с использованием метода тонкого слоя необходимо оптимизировать продолжительность регистрации АС аналитов и внутреннего стандарта. Для этого измерили значения АС при продолжительностях регистрации сигнала каждого аналитического изотопа 0.0001, 0.001, 0.01 и 0.05 с (стандартное значение для ЛА-МС-ИСП).

Установили, что продолжительность интегрирования аналитического сигнала 0.001 с обеспечивает наименьшее относительное стандартное отклонение аналитического сигнала и минимальные ПО аналитов. При меньших продолжительностях интегрирования происходит снижение АС, возрастание его относительного стандартно-

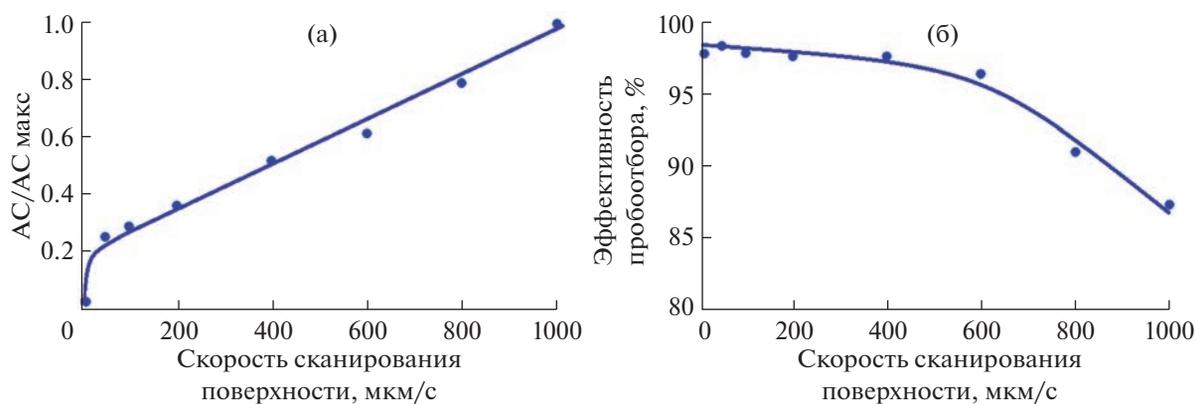


Рис. 3. Влияние скорости сканирования поверхности пробы при лазерной абляции на величину сигнала аналитов (а) и эффективность пробоотбора (б).

го отклонения и повышение ПО аналитов. Регистрация АС при больших временах интегрирования приводит к повышению ПО аналитов по причине снижения стабильности АС и отношения  $АС^X/АС^{In}$ .

**Пределы обнаружения аналитов и правильность результатов анализа азотной кислоты методом ЛА-МС-ИСП в сочетании с методом тонкого слоя и предварительным концентрированием примесей.** Аналитические возможности метода тонкого слоя в сочетании с ЛА-МС-ИСП для анализа концентратов микропримесей оценивали на примере анализа специально очищенной азотной кислоты с предварительным концентрированием примесей. Для оценки ПО аналитов использовали концентраты примесей, содержащихся в азотной кислоте, и градуировочные растворы, приготовленные на основе 0.5 М азотной кислоты и МЭС с добавлением внутреннего стандарта (индия). Для концентрирования примесей аликвоту конц.  $HNO_3$ , дополнительно очищенной перегонкой без кипения, объемом 1 мл помещали во фторопластовую чашу, после чего проводили выпаривание под ИК-лампой в чистом боксе с принудительной тягой. После выпаривания концентрат примесей переводили в раствор 10 мкл 0.5 М азотной кислоты с добавкой 100 нг/мл индия (внутренний стандарт). Концентраты примесей и аликвоты градуировочных растворов объемом 10 мкл наносили на поверхность кремниевой пластины и проводили пробоподготовку, как описано выше в разделе “Процедура подготовки проб”.

Для МС-ИСП-анализа азотной кислоты с использованием стандартной пневматической системы ввода проб концентрат примесей переводили в 1.5 мл 0.5 М  $HNO_3$ . Градуировку при стандартном МС-ИСП-анализе выполняли по многоэлементным растворам, приготовленным на основе 0.5 М  $HNO_3$  и растворов МЭС.

Пределы обнаружения аналитов оценивали по  $3s$ -критерию, результаты оценки представлены в табл. 2. Из данных таблицы можно сделать следующие выводы:

- ПО аналитов при стандартном МС-ИСП-анализе растворов азотной кислоты высокой чистоты с предварительным концентрированием примесей составляют от  $8 \times 10^{-11}$  до  $4 \times 10^{-6}$  мас. %;
- метод МС-ИСП с предварительным концентрированием примесей позволяет контролировать содержание примесных элементов в азотной кислоте чистотой 7N2;
- ПО 49 аналитов при ЛА-МС-ИСП-анализе азотной кислоты с предварительным концентрированием примесей и использованием метода тонкого слоя находятся в диапазоне от  $3 \times 10^{-11}$  до  $4 \times 10^{-8}$  мас. %;
- за счет снижения кратности разбавления и эффективного использования концентратов примесей метод тонкого слоя в сочетании с ЛА-МС-ИСП позволил снизить ПО большинства аналитов в 10–1000 раз и обеспечить возможность контроля азотной кислоты чистотой 8N8 на содержание исследуемых аналитов.

В наибольшей степени снижаются ПО  ${}^7Li$ ,  ${}^{54}Fe$  и  ${}^{27}Al$ , что обусловлено снижением интерференций, вызванных полиатомными ионами, в состав которых входит азот:  ${}^{14}N_2^+$ ,  ${}^{40}Ar{}^{14}N^+$  и  ${}^{14}N{}^{14}N^+$  при ЛА-МС-ИСП-анализе, так как в случае МС-ИСП-анализа в ИСП подается 0.5 М  $HNO_3$ . Определение  ${}^{11}B$  при ЛА-МС-ИСП-анализе затруднено, что обусловлено содержанием бора в кремниевой пластине (КДБ). Методом ЛА-МС-ИСП не определяются также Si (материал подложки), Na, K, Ca (полиатомные интерференции), Sn и Hg (потери при концентрировании [7]).

**Таблица 2.** Пределы обнаружения аналитов в азотной кислоте с предварительным концентрированием примесей ((1) – ЛА-МС-ИСП с использованием метода тонкого слоя, (2) – стандартный МС-ИСП-анализ, (3) – нормативные требования ГОСТ 11125-84 на азотную кислоту ос. ч. 27-5\*)

Аналит	ПО, мас. %			Аналит	ПО, мас. %		
	(1)	(2)	(3)		(1)	(2)	(3)
<sup>7</sup> Li	$8 \times 10^{-11}$	$2 \times 10^{-7}$	–	<sup>85</sup> Rb	$2 \times 10^{-10}$	$8 \times 10^{-10}$	–
<sup>9</sup> Be	$9 \times 10^{-11}$	$4 \times 10^{-10}$	–	<sup>88</sup> Sr	$1 \times 10^{-9}$	$3 \times 10^{-9}$	–
<sup>11</sup> B	–**	$1 \times 10^{-8}$	$2 \times 10^{-7}$	<sup>90</sup> Zr	$5 \times 10^{-10}$	$1 \times 10^{-9}$	–
<sup>24</sup> Mg	$2 \times 10^{-8}$	$8 \times 10^{-8}$	$1 \times 10^{-6}$	<sup>93</sup> Nb	$5 \times 10^{-11}$	$6 \times 10^{-10}$	–
<sup>27</sup> Al	$4 \times 10^{-8}$	$6 \times 10^{-6}$	$1 \times 10^{-6}$	<sup>95</sup> Mo	$8 \times 10^{-10}$	$3 \times 10^{-9}$	–
<sup>31</sup> P	$8 \times 10^{-9}$	$5 \times 10^{-7}$	$1 \times 10^{-6}$	<sup>107</sup> Ag	$1 \times 10^{-10}$	$4 \times 10^{-10}$	$2 \times 10^{-7}$
<sup>45</sup> Sc	$1 \times 10^{-10}$	$4 \times 10^{-9}$	–	<sup>118</sup> Sn	–	$2 \times 10^{-9}$	$2 \times 10^{-7}$
<sup>49</sup> Ti	$4 \times 10^{-9}$	$2 \times 10^{-7}$	$1 \times 10^{-6}$	<sup>121</sup> Sb	$6 \times 10^{-10}$	$2 \times 10^{-9}$	$1 \times 10^{-6}$
<sup>51</sup> V	$1 \times 10^{-10}$	$1 \times 10^{-9}$	–	<sup>137</sup> Ba	$2 \times 10^{-9}$	$5 \times 10^{-9}$	–
<sup>52</sup> Cr	$7 \times 10^{-10}$	$5 \times 10^{-9}$	$8 \times 10^{-7}$	<sup>178</sup> Hf	$6 \times 10^{-11}$	$5 \times 10^{-10}$	–
<sup>55</sup> Mn	$8 \times 10^{-10}$	$4 \times 10^{-9}$	$2 \times 10^{-7}$	<sup>181</sup> Ta	$3 \times 10^{-11}$	$2 \times 10^{-10}$	–
<sup>54</sup> Fe	$2 \times 10^{-9}$	$6 \times 10^{-7}$	$1 \times 10^{-6}$	<sup>182</sup> W	$5 \times 10^{-10}$	$9 \times 10^{-9}$	–
<sup>59</sup> Co	$1 \times 10^{-10}$	$5 \times 10^{-10}$	$5 \times 10^{-7}$	<sup>185</sup> Re	$4 \times 10^{-11}$	$9 \times 10^{-11}$	–
<sup>60</sup> Ni	$1 \times 10^{-9}$	$5 \times 10^{-9}$	$5 \times 10^{-7}$	<sup>197</sup> Au	$7 \times 10^{-11}$	$4 \times 10^{-10}$	$2 \times 10^{-7}$
<sup>63</sup> Cu	$4 \times 10^{-9}$	$1 \times 10^{-8}$	$2 \times 10^{-7}$	<sup>202</sup> Hg	–	$2 \times 10^{-8}$	$2 \times 10^{-7}$
<sup>68</sup> Zn	$1 \times 10^{-8}$	$6 \times 10^{-8}$	$5 \times 10^{-7}$	<sup>208</sup> Pb	$4 \times 10^{-9}$	$5 \times 10^{-9}$	$5 \times 10^{-7}$
<sup>71</sup> Ga	$2 \times 10^{-10}$	$2 \times 10^{-9}$	–	<sup>209</sup> Bi	$1 \times 10^{-9}$	$2 \times 10^{-9}$	$8 \times 10^{-7}$
<sup>75</sup> As	$4 \times 10^{-10}$	$4 \times 10^{-9}$	$1 \times 10^{-7}$	РЗМ	$3 \times 10^{-11}$ – $4 \times 10^{-10}$	$8 \times 10^{-11}$ – $5 \times 10^{-10}$	–
<sup>77</sup> Se	$1 \times 10^{-9}$	$2 \times 10^{-8}$	–				

\* Массовая доля суммы тяжелых металлов (Ag, Ni, Bi, Pb, Cu, Co, Zn) не более  $4 \times 10^{-6}$  мас. %. \*\* Определение концентрации бора затруднено по причине высокого значения контрольного опыта из-за его содержания в используемой кремниевой пластине КБД.

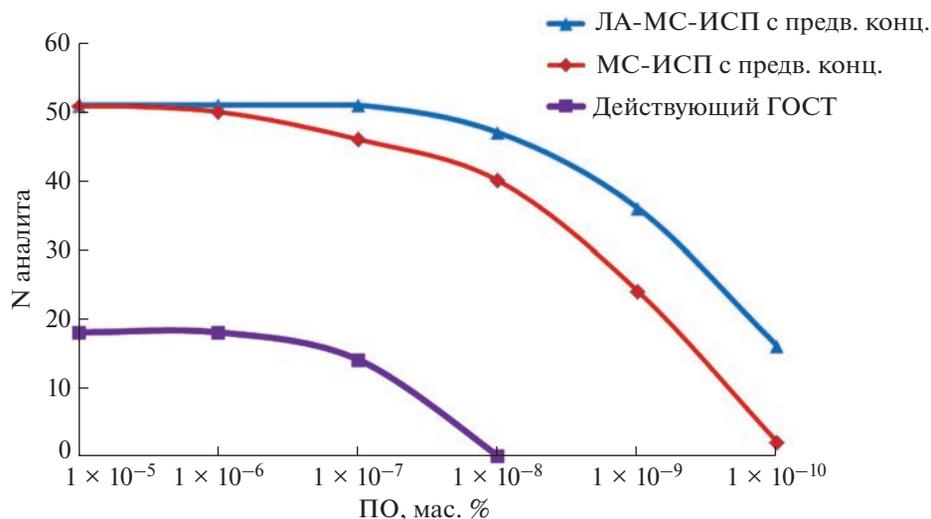
Содержание примесей в азотной кислоте марки ос. ч. 27-5 нормировано ГОСТ [19], в соответствии с которым массовая доля суммы тяжелых металлов (Ag, Bi, Cd, Co, Cu, Hg, Ni, Pb, Zn) не должна превышать  $4 \times 10^{-6}$ %. При использовании ЛА-МС-ИСП и метода тонкого слоя массовая доля суммы тяжелых металлов не превышает  $2 \times 10^{-8}$ % (исключая ртуть, для которой наблюдали потери при концентрировании [7]). Информативность метода тонкого слоя в сочетании с ЛА-МС-ИСП и стандартного МС-ИСП-анализа сравнивается на рис. 4.

Правильность результатов анализа проб азотной кислоты ос. ч. 27-5, дополнительно очищенной перегонкой без кипения, методом тонкого слоя в сочетании с ЛА-МС-ИСП, проверяли способом введено–найдено, результаты представлены в табл. 3. Видно, что найденные значения концентраций аналитов удовлетворительно согласуются с введенными. Правильность результатов

также подтверждает линейность полученных градуировочных зависимостей (коэффициент аппроксимации линейной зависимостью  $R^2$  не менее 0.993 для исследуемых аналитов). Таким образом, предложенный способ анализа позволяет получать надежные количественные данные.

\*\*\*

Предложен способ ЛА-МС-ИСП-анализа веществ высокой чистоты методом тонкого слоя с предварительным концентрированием примесей. Выбраны оптимальные условия ЛА-МС-ИСП-анализа (плотность энергии лазерного излучения, скорость сканирования поверхности пробы, продолжительность интегрирования сигнала аналитических изотопов). Экспериментально показано, что плотность энергии лазерного излучения  $0.1 \text{ Дж/см}^2$  и скорость сканирования поверхности  $400 \text{ мкм/с}$  обеспечивают эффективный отбор



**Рис. 4.** Сравнение информативности методов количественного химического анализа азотной кислоты высокой чистоты с предварительным концентрированием примесей.

концентрата примесей с поверхности подложки, наибольший аналитический сигнал и наименьшие ПО определяемых элементов. Установлено, что при использовании плотности энергии лазерного излучения более  $0.1 \text{ Дж/см}^2$  происходит резкое увеличение сигнала материала подложки

(кремния). Оптимизирована продолжительность регистрации сигналов аналитических изотопов. Проведена оценка аналитических возможностей метода тонкого слоя для ЛА-МС-ИСП-анализа веществ высокой чистоты на примере анализа специально очищенной азотной кислоты с пред-

**Таблица 3.** Результаты ЛА-МС-ИСП-анализа азотной кислоты способом введено–найдено с предварительным концентрированием примесей и использованием метода тонкого слоя ( $n = 3$ ,  $P = 0.95$ )

Аналит	Введено, мас. %	Найдено, мас. %	Аналит	Введено, мас. %	Найдено, мас. %
$^7\text{Li}$	$4 \times 10^{-8}$	$(3 \pm 1) \times 10^{-8}$	$^{77}\text{Se}$	$2 \times 10^{-7}$	$(1.8 \pm 0.4) \times 10^{-7}$
$^9\text{Be}$	$4 \times 10^{-8}$	$(5 \pm 1) \times 10^{-8}$	$^{85}\text{Rb}$	$1 \times 10^{-9}$	$(8.1 \pm 0.5) \times 10^{-10}$
$^{24}\text{Mg}$	$2 \times 10^{-7}$	$(1.8 \pm 0.2) \times 10^{-7}$	$^{88}\text{Sr}$	$8 \times 10^{-8}$	$(8.3 \pm 0.9) \times 10^{-8}$
$^{27}\text{Al}$	$2 \times 10^{-7}$	$(2.3 \pm 0.6) \times 10^{-7}$	$^{90}\text{Zr}$	$1 \times 10^{-9}$	$(1.2 \pm 0.1) \times 10^{-9}$
$^{31}\text{P}$	$2 \times 10^{-7}$	$(2.0 \pm 0.4) \times 10^{-7}$	$^{93}\text{Nb}$	$1 \times 10^{-9}$	$(1.0 \pm 0.2) \times 10^{-9}$
$^{45}\text{Sc}$	$1 \times 10^{-9}$	$(1.0 \pm 0.1) \times 10^{-9}$	$^{95}\text{Mo}$	$1 \times 10^{-9}$	$(1.2 \pm 0.2) \times 10^{-9}$
$^{49}\text{Ti}$	$2 \times 10^{-7}$	$(1.6 \pm 0.4) \times 10^{-7}$	$^{107}\text{Ag}$	$4 \times 10^{-8}$	$(3 \pm 1) \times 10^{-8}$
$^{51}\text{V}$	$1 \times 10^{-9}$	$(8.4 \pm 0.9) \times 10^{-10}$	$^{121}\text{Sb}$	$2 \times 10^{-7}$	$(1.6 \pm 0.2) \times 10^{-7}$
$^{52}\text{Cr}$	$2 \times 10^{-7}$	$(1.8 \pm 0.3) \times 10^{-7}$	$^{137}\text{Ba}$	$8 \times 10^{-8}$	$(7 \pm 2) \times 10^{-8}$
$^{55}\text{Mn}$	$2 \times 10^{-7}$	$(2.5 \pm 0.6) \times 10^{-7}$	$^{178}\text{Hf}$	$1 \times 10^{-9}$	$(1.3 \pm 0.3) \times 10^{-9}$
$^{54}\text{Fe}$	$2 \times 10^{-7}$	$(2.0 \pm 0.4) \times 10^{-7}$	$^{181}\text{Ta}$	$1 \times 10^{-9}$	$(1.2 \pm 0.2) \times 10^{-9}$
$^{59}\text{Co}$	$1 \times 10^{-9}$	$(1.0 \pm 0.2) \times 10^{-9}$	$^{182}\text{W}$	$1 \times 10^{-9}$	$(1.3 \pm 0.2) \times 10^{-9}$
$^{58}\text{Ni}$	$2 \times 10^{-7}$	$(2.3 \pm 0.4) \times 10^{-7}$	$^{185}\text{Re}$	$1 \times 10^{-9}$	$(1.0 \pm 0.3) \times 10^{-9}$
$^{63}\text{Cu}$	$2 \times 10^{-7}$	$(2.1 \pm 0.5) \times 10^{-7}$	$^{197}\text{Au}$	$2 \times 10^{-10}$	$(3 \pm 1) \times 10^{-10}$
$^{68}\text{Zn}$	$2 \times 10^{-7}$	$(2.3 \pm 0.6) \times 10^{-7}$	$^{208}\text{Pb}$	$2 \times 10^{-7}$	$(1.9 \pm 0.4) \times 10^{-7}$
$^{71}\text{Ga}$	$1 \times 10^{-9}$	$(8 \pm 2) \times 10^{-10}$	$^{209}\text{Bi}$	$2 \times 10^{-7}$	$(2.0 \pm 0.5) \times 10^{-7}$
$^{75}\text{As}$	$1 \times 10^{-9}$	$(1.1 \pm 0.1) \times 10^{-9}$	<i>РЗМ</i>	$1 \times 10^{-9}$	от $(8 \pm 2) \times 10^{-10}$ до $(1.1 \pm 0.2) \times 10^{-9}$

варительным концентрированием примесей. Установлено, что ПО аналитов находятся в диапазоне от  $n \times 10^{-11}$  до  $n \times 10^{-8}$  мас. %, для большинства аналитов ПО ниже в 3–2500 раз по сравнению со стандартным МС-ИСП-анализом. Способом введено—найденно установлено удовлетворительное соответствие найденных значений концентраций аналитов введенным. Разработанный способ ЛА-МС-ИСП-анализа в сочетании с методом тонкого слоя перспективен для анализа веществ высокой чистоты с предварительным концентрированием примесей, поскольку позволяет исключить стадию разбавления концентратов примесей и увеличить эффективность их введения в ИСП по сравнению со стандартной системой ввода проб. Это обеспечивает увеличение коэффициента концентрирования, снижение вклада контрольного опыта в аналитический сигнал определяемых элементов и значительное снижение ПО аналитов.

*Работа поддержана Министерством науки и высшего образования Российской Федерации, проект № 121031700315-2.*

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Becker J.S., Dietze H.J.* State-of-the-art in inorganic mass spectrometry for analysis of high-purity materials // *Int. J. Mass Spectrom.* 2003. V. 228. P. 127. [https://doi.org/10.1016/S1387-3806\(03\)00270-7](https://doi.org/10.1016/S1387-3806(03)00270-7)
2. *Пименов В.Г., Тимонин Д.А., Шишов В.Н.* Атомно-эмиссионный анализ высокочистого диоксида германия с предварительным парофазным автоклавным концентрированием примесей в электроде // *Журн. аналит. химии.* 1986. Т. 41. С. 1173.
3. *Цизин Г.И.* Развитие методов концентрирования микрокомпонентов в России (1991–2010 гг.) // *Журн. аналит. химии.* 2011. Т. 66. № 11. С. 1135.
4. *Цыганкова А.Р., Шаверина А.В., Шелпакова И.Р., Сапрыкин А.И.* Сравнение аналитических возможностей комбинированных методик анализа высокочистых веществ с возбуждением излучения в дуге постоянного тока и индуктивно связанной плазме // *Аналитика и контроль.* 2012. Т. 16. № 4. С. 420.
5. *Medvedev N.S., Shaverina A.V., Tsygankova A.R., Saprykin A.I.* Analysis of high-purity germanium dioxide by ETV-ICP-AES with preliminary concentration of trace elements // *Talanta.* 2016. V. 155. P. 358. <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2016.02.052>
6. *Lundovskaya O.V., Medvedev N.S., Tsygankova A.R., Volzhenin A.V., Saprykin A.I.* Multi-element optical emission and mass-spectrometry analysis of high-purity cadmium with vacuum preconcentration by matrix volatilization // *Spectrochim. Acta B: At. Spectrosc.* 2021. V. 177. Article 106049. <https://doi.org/10.1016/j.sab.2020.106049>
7. *Сапрыкин А.И., Шелпакова И.Р., Чанышева Т.А., Юделевич И.Г.* Метод тонкого слоя в искровой масс-спектрометрии. Анализ поверхности кремниевых пластин // *Журн. аналит. химии.* 1983. Т. 38. № 7. С. 1238.
8. *Шелпакова И.Р., Сапрыкин А.И., Чанышева Т.А., Юделевич И.Г.* Метод тонкого слоя в искровой масс-спектрометрии. Анализ особо чистой воды // *Журн. аналит. химии.* 1983. Т. 38. № 4. С. 581.
9. *Чанышева Т.А., Шелпакова И.Р., Сапрыкин А.И., Янковская Л.М., Юделевич И.Г.* Анализ кислот особой чистоты химико-спектральным и искровым масс-спектрометрическими методами с концентрированием примесей // *Журн. аналит. химии.* 1983. Т. 38. № 6. С. 979.
10. *Шелпакова И.Р., Сапрыкин А.И., Юделевич И.Г.* Искровой масс-спектрометрический анализ материалов высокой чистоты с концентрированием примесей // *Проблемы аналит. химии.* 1984. Т. 7. С. 143.
11. *Gray A.L.* Solid sample introduction by laser ablation for inductively coupled plasma source mass spectrometry // *Analyst.* 1985. V. 110. P. 551. <https://doi.org/10.1039/AN9851000551>
12. *Von der Linde D., Sokolowski-Tinten K.* The physical mechanisms of short-pulse laser ablation // *Appl. Surface Sci.* 2000. V. 154–155. P. 1. [https://doi.org/10.1016/S0169-4332\(99\)00440-7](https://doi.org/10.1016/S0169-4332(99)00440-7)
13. *Koch J., Günther D.* Review of the state-of-the-art of laser ablation inductively coupled plasma mass spectrometry // *Appl. Spectrosc.* 2011. V. 65. № 5. P. 155. <https://doi.org/10.1366/11-06255>
14. *Resano M., Belarra M.A., García-Ruiz E., Aramendia M., Rello Varas L.* Dried matrix spots and clinical elemental analysis. Current status, difficulties, and opportunities // *Trends Anal. Chem.* 2017. V. 99. P. 75. <https://doi.org/10.1016/j.trac.2017.12.004>
15. *Aramendia M., Rello L., Berail S., Donard A., Pecheyrand C., Resano M.* Direct analysis of dried blood spots by femtosecond-laser ablation-inductively coupled plasma-mass spectrometry. Feasibility of split-flow laser ablation for simultaneous trace element and isotopic analysis // *J. Anal. At. Spectrom.* 2015. V. 30. P. 525. <https://doi.org/10.1039/C4JA00313F>
16. *Yang L., Sturgeon R.E., Mester Z.* Quantitation of trace metals in liquid samples by dried-droplet laser ablation inductively coupled plasma mass spectrometry // *Anal. Chem.* 2005. V. 77. P. 2971. <https://doi.org/10.1021/ac048275a>
17. *Villasenor A., Greatti C., Bocconcelli M., Todolí J.L.* A dried droplet calibration approach for the analysis of solid samples through laser ablation – Inductively coupled plasma mass spectrometry // *J. Anal. At. Spectrom.* 2017. V. 32. P. 587. <https://doi.org/10.1039/C6JA00343E>
18. *Kuczelinis F., Petersen J.H., Weis P., Bings N.H.* Calibration of LA-ICP-MS via standard addition using dried picoliter droplets // *J. Anal. At. Spectrom.* 2020. V. 35. P. 1922. <https://doi.org/10.1039/D0JA00184H>
19. ГОСТ 11125-84 Кислота азотная особой чистоты. Технические условия. Введен 1986-01-01. М.: Стандартинформ, 2006. 28 с.

УДК 543.05,543.51

## АНАЛИЗ БИОЛОГИЧЕСКИХ ОБРАЗЦОВ МАЛОЙ МАССЫ МЕТОДОМ МС-ИСП С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ КИСЛОТНОГО МИКРОВОЛНОВОГО РАЗЛОЖЕНИЯ НЕСКОЛЬКИХ ОБРАЗЦОВ В ОБЩЕЙ АТМОСФЕРЕ СТАНДАРТНОГО АВТОКЛАВА

© 2023 г. В. П. Колотов<sup>a</sup>\*, Д. Н. Догадкин<sup>a</sup>, В. Е. Зайчик<sup>b</sup>, В. И. Широкова<sup>a</sup>, Н. Н. Догадкин<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Институт геохимии и аналитической химии им. В.И. Вернадского Российской академии наук  
ул. Косыгина, 19, Москва, 119991 Россия

<sup>b</sup>Медицинский радиологический научный центр  
ул. Маршала Жукова, 10, Обнинск, Калужская обл., 249031 Россия

\*E-mail: kolotov@geokhi.ru

Поступила в редакцию 22.06.2022 г.

После доработки 30.08.2022 г.

Принята к публикации 01.09.2022 г.

В целях расширения арсенала средств анализа объектов биологического и растительного происхождения малой массы (10–20 мг) с использованием МС-ИСП разработана конструкция из трех компактных фторопластовых реакционных мини сосудов (вкладышей) внутренним объемом 3 мл, которые размещаются в стандартном автоклаве (EasyPrep) объемом 100 см<sup>3</sup> микроволновой системы MARS-5 (SEM). Для кислотного разложения проб в реакционных мини сосудах используют не более 1.5 мл особо чистых кислот. Разложение образцов протекает в общей газовой атмосфере стандартного автоклава, наполненного расчетным количеством кислот обычной чистоты. Метод апробирован на стандартных образцах растительного и биологического происхождения. Полученные результаты соответствуют аттестованным значениям. Разработанный способ позволил снизить пределы обнаружения и получить данные по содержанию в стандартных образцах В, Ga, Y, Nb, Tl, Bi, ряда редкоземельных элементов.

**Ключевые слова:** анализ биологических проб малой массы, МС-ИСП, кислотное разложение в микроволновой системе, мини-вкладыши в автоклав микроволновой системы разложения.

DOI: 10.31857/S0044450223030064, EDN: FUIMUN

В настоящее время для элементного анализа биологических образцов успешно применяются методы атомно-эмиссионной [1] и масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой [2–7]. Использование данных методов анализа требует количественного переведения образца в раствор. С развитием техники микроволнового разложения кислотами этот способ перевода пробы в раствор становится все более популярным [8]. Несомненными достоинствами минерализации в микроволновой (СВЧ) печи являются полнота и интенсификация разложения образца, уменьшение количества используемых кислот и улучшение в ряде случаев метрологических характеристик анализа. Стандартный объем автоклавов для СВЧ-печей, как правило, составляет 50–120 см<sup>3</sup>, а рекомендуемое производителями минимально допустимое количество жидкости в сосуде 5–10 мл. Для большинства анализируемых образцов, таких как растения, почвы, пищевые продукты, биологические жидкости и т.д., использование стан-

дартных автоклавов вполне оправдано. Однако такой объем сосудов не вполне подходит для разложения биологических образцов малой массы (10–50 мг) с низким содержанием микроэлементов, в частности образцов тканей человека, отобранных методом биопсии, вследствие необходимости чрезмерного разбавления получаемых растворов и, соответственно, снижения предела определения большого числа микроэлементов. Для минерализации такого рода образцов необходимы сосуды меньшего объема. В ряде работ по определению содержания микроэлементов в биологических образцах малой массы применяли автоклавы объемом 20 см<sup>3</sup> и меньше [3, 5], однако использование подобных сосудов требует специального оборудования и сопряжено с трудностями осуществления объективного контроля условий разложения. Другим способом уменьшения реакционного объема является использование мини сосудов, размещаемых внутри стандартных автоклавов. Например, Варга с сотр. [6] для раз-

ложения биоптатов печени размещал один мини сосуд объемом 6 мл в автоклаве объемом 120 см<sup>3</sup>. В работах [2, 9] в таком же по объему автоклаве с помощью разделителя размещали 2 мини сосуда объемом 7 см<sup>3</sup>. Еще один подход был предложен Бендичо с соавт. [1, 7] для определения содержания микро- и макроэлементов в биоптатах молочной железы. Авторы использовали систему из трех стоящих друг на друге без разделителей мини сосудов объемом 6 мл, помещенных в автоклав объемом 100 см<sup>3</sup>. Такая компоновка позволила провести эффективное микроволновое разложение образцов и количественно определить ряд элементов, необходимых для исследования развития заболевания молочной железы. Несмотря на ряд достоинств, главное из которых – существенное уменьшение реакционного объема, предложенные способы размещения мини сосудов в стандартных автоклавах обладают определенными ограничениями. Мини сосуды в данном случае должны иметь геометрическую форму, обеспечивающую плотный контакт со стенками внешнего автоклава, и завинчивающиеся крышки для полной изоляции внутреннего объема. Такая конструкция не дает возможность контролировать давление внутри таких мини сосудов, которое может существенно отличаться от внешнего давления в автоклаве. Кроме того, при размещении в одном автоклаве трех мини сосудов их высота, и как следствие рабочий объем, ограничены размерами внешнего автоклава.

Цель настоящей работы заключалась в разработке конструктива сосудов-вкладышей в стандартный автоклав микроволновой системы и методического обеспечения разложения однотипных биологических образцов малой массы (10–20 мг) с использованием штатной системы контроля условий разложения (температура и давление). Решение обеспечивает повышение производительности анализа, снижение пределов обнаружения и стоимости анализа.

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

**Конструкция фторопластовых реакционных мини сосудов.** Нами предложены и изготовлены из фторопласта мини сосуды (вкладыши) для размещения внутри стандартного автоклава EasyPrep (SEM). Мини сосуд представляет собой цилиндр внутренним объемом 3 см<sup>3</sup> и внешним диаметром 1.2 см, закрываемый пробкой и далее прижимной крышкой на резьбе (рис. 1). Предусмотрено несколько вариантов конструктива пробки. Один вариант предусматривает в пробке отверстие диаметром 5 мм, в которое устанавливается фторопластовая трубка длиной около 5 см в качестве конденсатора паров кислот и своеобразного “раз-

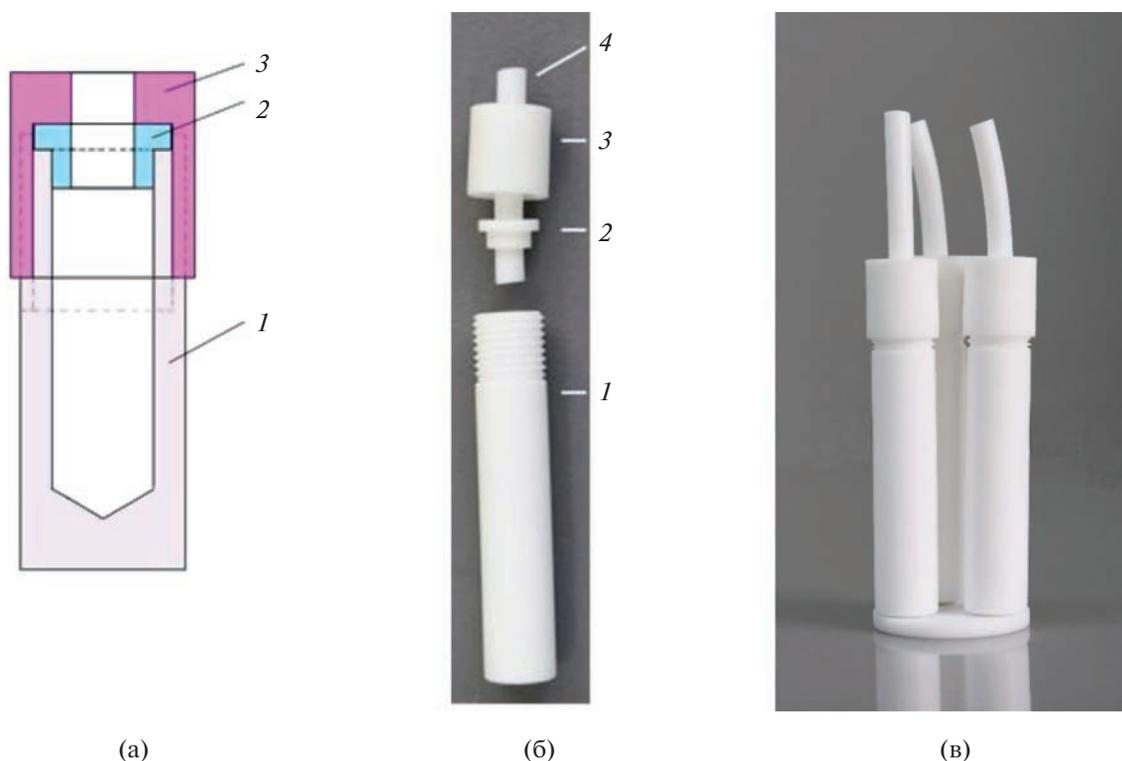
делителя” объема мини сосуда и автоклава EasyPrep.

Из-за сферического дна автоклава EasyPrep для размещения вкладышей предусмотрена платформа с отверстиями, которая устанавливается на дно автоклава. Предложенная конструкция позволяет одновременно разместить на платформе в нижней части стандартного автоклава (EasyPrep) объемом 100 см<sup>3</sup> микроволновой системы MARS-5 три мини сосуда. Благодаря платформе мини сосуды размещены на одном уровне, что обеспечивает одинаковые условия разложения. Для создания противодействия в автоклав добавляют рассчитанное количество тех же реагентов, что и в мини сосуды. Разница состоит в том, что реагенты (кислоты), добавляемые в автоклав, могут иметь более низкий уровень чистоты по сравнению с кислотами, применяемыми для разложения проб в мини сосудах.

Наличие фторопластовой трубки-конденсатора, с одной стороны, позволяет избежать потерь содержимого мини сосуда и минимизировать возможный перенос летучих компонентов между пробками. С другой стороны, за счет создания общей атмосферы выравнивается давление внутри мини сосудов и в автоклаве, что обеспечивает адекватный контроль как давления, так и температуры в мини сосудах с использованием штатных средств микроволновой системы.

Преимуществом предложенного конструктива является одинаковая интенсивность микроволнового поля для всех мини сосудов, а также возможность при необходимости варьирования высоты сосуда, и как следствие, его рабочего объема. Соответственно в три раза увеличивается производительность пробоподготовки, экономно расходуются особо чистые реагенты и минимизируется объем пробы после разложения. Последнее обеспечивает достижение более низких пределов обнаружения.

**Оценка количества кислоты, добавляемой в автоклав для создания общей “несмешиваемой” атмосферы.** Идея использования общей атмосферы состоит в том, что благодаря микроволновому полю нагрев кислот во вкладышах и в автоклаве идет равномерно во всем объеме, а используя правильно выбранные объемы кислот во вкладышах и автоклаве, можно избежать перетока реагентов в газовой фазе между объемами. Исходной точкой является выбор необходимого объема кислоты, достаточного для разложения пробы во вкладышах. Далее рассчитывают объем кислоты, добавляемой в автоклав для обеспечения равного давления. Данное условие выполняется при равенстве отношения занятого объема (вкладыша или автоклава) к общему объему (вкладыша или автоклава), т.е:



**Рис. 1.** Схема и фотографии вкладыша в стандартный автоклав EasyPrep, СЕМ. (а) – Схема вкладыша: (1) корпус вкладыша, (2) пробка с отверстием, (3) прижимная крышка с отверстием, навинчивающаяся на корпус вкладыша; (б) – фотография вкладыша с фторопластовой трубкой (4); (в) – фотография сборки трех вкладышей на платформе для размещения в автоклаве EasyPrep (СЕМ).

$$\frac{V'_a + nV_{es}}{V_{ia}} = \frac{V'_s}{V_{is}}, \quad (1)$$

где  $V'_a$  – объем кислоты в автоклаве,  $V'_s$  – объем кислоты во вкладыше,  $n$  – количество вкладышей,  $V_{ia}$  – внутренний объем автоклава (при закрытой крышке),  $V_{es}$  – внешний объем конструкции вкладыша,  $V_{is}$  – внутренний объем вкладыша,  $V_d$  – объем платформы. При расчете внутреннего/внешнего объема вкладыша необходимо учитывать размеры вкладыша и трубки-конденсатора.

Из уравнения (1) значение  $V'_a$  можно определить как:

$$V'_a = \frac{V_{ia}V'_s}{V_{is}} - nV_{es}. \quad (2)$$

Для нашего полностью собранного конструктива (вкладыши вместе с трубками) их внутренний и наружный объемы ( $V_{is}$  и  $V_{es}$ ) составляют 2.92 и 10.22 см<sup>3</sup> соответственно,  $n = 3$ ,  $V_{ia} = 90$  см<sup>3</sup>. Тогда при добавлении в каждый вкладыш 1.4 мл

азотной кислоты  $V'_a$  составляет 12.5 мл. Такой объем кислоты необходимо добавлять в автоклав для создания эквивалентного противодавления.

**Масс-спектрометрия.** Содержание элементов в исследуемых образцах определяли на квадрупольном масс-спектрометре с индуктивно связанной плазмой (МС-ИСП) X Series II (Thermo Scientific, США), снабженном концентрическим распылителем и кварцевой циклонной распылительной камерой, охлаждаемой элементом Пельтье (2°C). В качестве плазмообразующего газа использовали аргон высокой чистоты 99.998%. Мощность плазмы составляла 1400 Вт, скорость плазмообразующего потока аргона – 13 л/мин, скорость вспомогательного потока аргона – 1.25 л/мин, скорость распылительного потока аргона – 0.88 л/мин, глубина плазмоотбора – 105 отн. ед., скорость подачи анализируемого раствора в плазму 1 мл/мин, температура в распылительной камере – 2°C, уровень  $\text{CeO}^+/\text{Ce}^+ < 2\%$ , уровень  $\text{Ba}^{2+}/\text{Ba}^+ < 3\%$ . Для контроля дрейфа сигнала и учета погрешности анализа в ходе обработки результатов в качестве внутреннего стандарта использовали индий, который добавляли в исследуемые растворы из расчета получения его концентрации в анализируемом растворе 10 мкг/л.

**Реактивы и градуировочные растворы.** Для приготовления градуировочных растворов, проведения разложения проб, разбавления растворов ис-

Таблица 1. Результаты (мг/кг) анализа стандартных образцов (листья аргентинского черного чая (INST-TL-1), листья болгарского табака Oriental (СТА-ОТЛ-1) (, листья виргинского табака (СТА-VTL-2) и сухое молоко (IAEA-153)) методом МС-ИСП

Элемент	INST-TL-1		СТА-ОТЛ-1		СТА-VTL-2		IAEA-153	
	найдено (n = 5, P = 0.95)	сертификат [12]	найдено (n = 6, P = 0.95)	сертификат [13]	найдено (n = 5, P = 0.95)	сертификат [14]	найдено (n = 4, P = 0.95)	сертификат [15]
Li	0.18 ± 0.03	—	22.9 ± 0.3	23.0 ± 1.8	22.1 ± 0.4	23.0 ± 1.9	0.034 ± 0.005	—
B	23 ± 1	26	40.4 ± 0.3	—	35 ± 1	—	2.03 ± 0.07	—
Ti	—	—	—	—	88 ± 9	76.4	<0.2	—
V	2.1 ± 0.3	1.97 ± 0.37	3.0 ± 0.6	3.08 ± 0.42	4.1 ± 0.2	4.00 ± 0.42	<0.02	—
Cr	1.6 ± 0.1	1.91 ± 0.22	2.3 ± 0.2	2.59 ± 0.32	1.7 ± 0.2	1.87 ± 0.16	0.11 ± 0.05	—
Mn	1323 ± 93	1570 ± 110	372 ± 2	412 ± 14	71 ± 5	79.7 ± 2.6	0.23 ± 0.04	0.19 ± 0.07
Co	0.31 ± 0.03	0.387 ± 0.042	0.84 ± 0.02	0.879 ± 0.039	0.46 ± 0.05	0.429 ± 0.026	0.016 ± 0.001	—
Ni	4.7 ± 0.3	6.12 ± 0.52	5.4 ± 0.2	6.32 ± 0.65	2.5 ± 0.2	1.98 ± 0.30	0.13 ± 0.02	—
Cu	16 ± 3	20.4 ± 1.5	13 ± 1	14.1 ± 0.5	18 ± 1	18.2 ± 0.9	0.42 ± 0.03	0.57 ± 0.20
Zn	32 ± 2	34.7 ± 2.7	43 ± 1	49.9 ± 2.4	38 ± 1	43.3 ± 2.1	33 ± 1	39.560 ± 1.785
Ga	0.08 ± 0.01	—	0.49 ± 0.02	—	0.47 ± 0.03	—	<0.01	—
As	<0.2	0.106 ± 0.021	0.58 ± 0.08	0.539 ± 0.060	1.0 ± 0.1	0.969 ± 0.072	<0.1	—
Se	<0.2	0.076	<0.2	0.153 ± 0.018	0.2 ± 0.1	0.188	<0.2	—
Rb	69 ± 5	81.5 ± 6.5	9.2 ± 0.2	9.79 ± 1.27	44 ± 3	48.6 ± 2.3	14.9 ± 0.4	14.030 ± 1.915
Sr	18 ± 1	20.8 ± 1.7	211 ± 2	201 ± 20	118 ± 3	110 ± 12	3.8 ± 0.1	4.09 ± 0.62
Y	0.83 ± 0.09	—	0.7 ± 0.1	—	0.6 ± 0.3	—	<0.01	—
Nb	0.11 ± 0.03	—	0.32 ± 0.07	—	0.37 ± 0.07	—	<0.01	—
Mo	0.04 ± 0.02	—	0.28 ± 0.01	0.26	1.8 ± 0.2	2.01 ± 0.15	0.228 ± 0.004	0.310 ± 0.255
Cd	0.028 ± 0.006	0.030 ± 0.004	1.05 ± 0.02	1.12 ± 0.12	1.30 ± 0.06	—	<0.01	—
Sb	0.029 ± 0.006	0.05	0.069 ± 0.006	0.075	0.28 ± 0.06	0.312 ± 0.025	<0.01	—
Cs	3.2 ± 0.2	3.61 ± 0.37	0.162 ± 0.005	0.177 ± 0.022	0.47 ± 0.02	0.515 ± 0.046	<0.02	—

Таблица 1. Окончание

Элемент	INST-TL-1		СТА-ОТЛ-1		СТА-VTL-2		IAEA-I53	
	найденно ( $n = 5, P = 0.95$ )	сертификат [12]	найденно ( $n = 6, P = 0.95$ )	сертификат [13]	найденно ( $n = 5, P = 0.95$ )	сертификат [14]	найденно ( $n = 4, P = 0.95$ )	сертификат [15]
Ba	40 ± 2	43.2 ± 3.9	87 ± 1	84.2 ± 11.5	44 ± 3	42.7 ± 6.6	0.67 ± 0.04	—
La	0.79 ± 0.09	1.00 ± 0.07	1.4 ± 0.6	1.44 ± 0.16	0.76 ± 0.06	1.01 ± 0.10	<0.005	—
Ce	0.64 ± 0.07	—	2 ± 1	2.69 ± 0.3	1.5 ± 0.1	1.91 ± 0.29	<0.005	—
Pr	0.17 ± 0.02	—	0.3 ± 0.1	—	0.16 ± 0.01	—	<0.005	—
Nd	0.7 ± 0.07	0.81	1.0 ± 0.5	—	0.61 ± 0.05	—	<0.005	—
Sm	0.15 ± 0.02	0.177 ± 0.022	0.2 ± 0.1	0.229 ± 0.052	0.12 ± 0.01	0.157 ± 0.022	<0.005	—
Eu	0.046 ± 0.004	0.050 ± 0.009	0.04 ± 0.01	0.038 ± 0.009	0.035 ± 0.004	0.0330 ± 0.0014	<0.005	—
Gd	0.17 ± 0.02	—	0.2 ± 0.1	—	0.12 ± 0.01	—	<0.005	—
Tb	0.026 ± 0.002	0.027 ± 0.002	0.03 ± 0.01	0.032 ± 0.006	0.016 ± 0.002	0.022 ± 0.005	<0.005	—
Dy	0.14 ± 0.01	—	0.14 ± 0.03	—	0.09 ± 0.01	—	<0.005	—
Ho	0.030 ± 0.003	—	0.026 ± 0.004	—	0.016 ± 0.001	—	<0.005	—
Er	0.09 ± 0.01	—	0.08 ± 0.01	—	0.049 ± 0.004	—	<0.005	—
Tm	0.014 ± 0.001	0.017	0.009 ± 0.001	—	0.006 ± 0.001	—	<0.005	—
Yb	0.10 ± 0.01	0.118 ± 0.013	0.06 ± 0.01	0.13	0.045 ± 0.005	0.08	<0.005	—
Lu	0.015 ± 0.002	0.017 ± 0.002	0.008 ± 0.001	—	0.006 ± 0.001	—	<0.005	—
Tl	0.060 ± 0.005	0.063 ± 0.005	0.037 ± 0.001	—	0.103 ± 0.003	—	<0.005	—
Pb	1.1 ± 0.2	1.78 ± 0.24	4.4 ± 0.3	4.91 ± 0.8	22 ± 2	22.1 ± 1.2	<0.05	—
Bi	0.010 ± 0.002	—	0.028 ± 0.002	—	0.04 ± 0.01	—	<0.005	—
Th	0.03 ± 0.01	0.034 ± 0.005	0.3 ± 0.2	0.348 ± 0.054	0.30 ± 0.03	0.378 ± 0.031	<0.005	—
U	0.011 ± 0.001	—	0.11 ± 0.03	0.1	0.134 ± 0.004	0.163 ± 0.008	<0.005	—

Примечание: число значащих цифр сертификата приведено в соответствии с источниками [12–15].

пользовали деионизованную воду, перегнанную без кипения в системе очистки воды и кислот PTFE Subboiler ECO IR Maassen (Германия), и азотную кислоту особой чистоты (65% for analysis, max 0.005 ppm Hg) производства "Merck" (Германия). Для заполнения штатного автоклава использовали 70%-ную азотную кислоту ч.д.а. Градуировочные зависимости элементов получали с использованием стандартных растворов, изготовленных компанией "High-Purity Standards" (США): Trace Elements in Drinking Water Standard CRM-TMDW (26 элементов), 68 Element Standards ICP-MS-68A (Solution A и Solution B). Для измерения проб использовали программу спектрометра PlasmaLab, а для расчета содержаний элементов в анализируемых растворах и контроля результатов – программное обеспечение iPlasmaProQuad, разработанное в нашей лаборатории [10].

**Апробация методики минерализации проб.** Для апробации системы разложения проанализировали ряд стандартных образцов (СО) различной природы: образец сухого молока (IAEA-153), листья аргентинского черного чая (INCT-TL-1), листья табака сорта oriental (СТА-OTL-1) и листья виргинского табака (СТА-VTL-2).

Предварительно взвешенные стандартные образцы массой 20–30 мг помещали в мини сосуды (вкладыши). В мини сосуд добавляли 1.4 мл особо чистой азотной кислоты, закрывали пробкой, фиксировали пробку крышкой, а в общее отверстие вставляли тefлоновую трубку-конденсатор. Три сборки таких мини сосудов помещали на платформу, устанавливаемую в стандартный автоклав EasyPrep (100 см<sup>3</sup>) системы MARS-5. В автоклав добавляли 12.5 мл азотной кислоты ч.д.а. для обеспечения давления паров, равного давлению кислот в мини сосудах. Затем автоклавы с мини сосудами помещали на карусель микроволновой системы. Один из автоклавов содержал датчики температуры и давления, а также полый цилиндр из фторопласта, объем которого соответствовал объему сборки. Далее образцы нагревали до 150°C в течение 10 мин. Мощность микроволнового излучения составляла 800 Вт при частоте 2450 Гц. Эту температуру поддерживали в системе еще 25 мин, после чего сосуды охлаждали до 30°C. По окончании охлаждения содержимое мини сосудов количественно переносили в пробирки объемом 10 мл и доводили растворы до 10 мл 2%-ной HNO<sub>3</sub>. Для проведения измерений полученные растворы дополнительно разбавляли в два раза 2%-ной азотной кислотой.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты анализа ряда стандартных образцов биологической природы и данные сертифи-

катов приведены в табл. 1. Полученные результаты близки к аттестованным значениям. Разработанный способ позволил снизить пределы обнаружения и получить данные по содержанию в стандартных образцах В, Ga, Y, Nb, Tl, Bi, ряда редкоземельных элементов.

При анализе проб малой массы вполне закономерно возникает вопрос о том, насколько можно уменьшить анализируемую навеску для получения воспроизводимых результатов. Понятно, что значение представительной навески обычно указано в сертификате стандартного образца, а при анализе неизвестного образца соответствующее значение вытекает из предварительных экспериментов, свойств образца и т.д. Авторами работы [11] доказано, что воспроизводимые результаты анализа различных стандартных образцов биологического происхождения (листья табака, ткани печени, плазма крови, образцы волос) методом МС-ИСП, включающим микроволновую минерализацию в автоклаве, могут быть получены и для образцов малой массы (5–10 мг). Это подтверждает применимость вкладышей малого объема для проведения производительного МС-ИСП-анализа биологических проб малой массы, например тканей, полученных пункцией. Разработанную методику предполагается применить для определения микроэлементного состава человеческих тканей на различных стадиях патологических изменений.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Millos J., Costas-Rodriguez M., Lavilla I., Bendicho C. Multiple small volume microwave-assisted digestions using conventional equipment for multielemental analysis of human breast biopsies by inductively coupled plasma optical emission spectrometry // *Talanta*. 2009. V. 77. № 4. P. 1490. <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2008.09.033>
2. Maher W., Forster S., Krikowa F., Snitch P., Chapple G., Craig P. Measurement of trace elements and phosphorus in marine animal and plant tissues by low-volume microwave digestion and ICP-MS // *At. Spectrosc.* 2001. V. 22. № 5. P. 361.
3. Bocca B., Alimonti A., Forte G., Petrucci F., Pirola C., Senofonte O., Violante N. High-throughput microwave-digestion procedures to monitor neurotoxic elements in body fluids by means of inductively coupled plasma mass spectrometry // *Anal. Bioanal. Chem.* 2003. V. 377. № 1. P. 65. <https://doi.org/10.1007/s00216-003-2029-4>
4. Ionescu J.G., Novotny J., Stejskal V., Latsch A., Blau-rock-Busch E., Eisenmann-Klein M. Increased levels of transition metals in breast cancer tissue // *Neuroendocrinol. Lett.* 2006. V. 27. № 1. P. 36. PMID: 16804515
5. Bocca B., Lamazza A., Pino A., De Masi E., Iacomino M., Mattei D., Rahimi S., Fiori E., Schillaci A., Alimonti A., Forte G. Determination of 30 elements in colorectal biopsies by sector field inductively coupled plasma mass spectrometry: method development and preliminary

- baseline levels // *Rapid Commun. Mass Spectrom.* 2007. V. 21. № 11. P. 1776.  
<https://doi.org/10.1002/rcm.3016>
6. *Varga I., Szebeni A., Szoboszlai N., Kovacs B.* Determination of trace elements in human liver biopsy samples by ICP-MS and TXRF: Hepatic steatosis and nickel accumulation // *Anal. Bioanal. Chem.* 2005. V. 383. № 3. P. 476.  
<https://doi.org/10.1007/s00216-005-0010-0>
  7. *Millos J., Costas-Rodriguez M., Lavilla I., Bendicho C.* Multielemental determination in breast cancerous and non-cancerous biopsies by inductively coupled plasma-mass spectrometry following small volume microwave-assisted digestion // *Anal. Chim. Acta.* 2008. V. 622. № 1–2. P. 77.  
<https://doi.org/10.1016/j.aca.2008.05.066>
  8. *Nelms S.M.* ICP Mass Spectrometry Handbook. Oxford: Blackwell Publishing, 2005. P. 383.
  9. *Baldwin S., Deaker M., Maher W.* Low-volume microwave digestion of marine biological tissues for the measurement of trace elements // *Analyst.* 1994. V. 119. № 8. P. 1701.  
<https://doi.org/10.1039/AN9941901701>
  10. *Kolotov V.P., Zhilkina A.V., Khudneva A.O.* iPlasma-ProQuad: A computer system based on a relational DBMS for processing and monitoring the results of routine analysis by the ICP-MS method / *Advances in Geochemistry, Analytical Chemistry, and Planetary Sciences: Special Publication Commemorating the 75th Anniversary of the Vernadsky Institute of Geochemistry and Analytical Chemistry of the RAS* / Eds. Kolotov V.P., Bezaeva N.S. Springer, 2022.
  11. *Dombovari J., Becker J.S., Dietze H.* Multielemental analysis in small amounts of environmental reference materials with inductively coupled plasma mass spectrometry // *Fresenius J. Anal. Chem.* 2000. V. 367. № 5. P. 407.  
<https://doi.org/10.1007/s002160000378>
  12. <http://www.speciation.net/Database/Materials/Institute-of-Nuclear-Chemistry-and-Technology-INCTICHTJ/INCTTLL1-Tea-Leaves-;i615> (29.08.2022).
  13. <http://www.speciation.net/Database/Materials/Institute-of-Nuclear-Chemistry-and-Technology-INCTICHTJ/CTAOTL1-ORIENTAL-TOBACCO-LEAVES-;i613> (29.08.2022).
  14. <http://www.speciation.net/Database/Materials/Institute-of-Nuclear-Chemistry-and-Technology-INCTICHTJ/CTAVTL2-VIRGINIA-TOBACCO-LEAVES-;i618> (29.08.2022).
  15. <https://nucleus.iaea.org/sites/ReferenceMaterials/Pages/IAEA-153.aspx> (29.08.2022).

УДК 543.07,543.426,543.42.062,543.89

## КАЛИБРАТОР МОНИТОРОВ КАК АЛЬТЕРНАТИВА СПЕКТРОФЛУОРИМЕТРУ. ОПРЕДЕЛЕНИЕ ХИНИНА В НАПИТКАХ И ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТАХ

© 2023 г. М. В. Горбунова<sup>а, \*</sup>, Т. А. Терентьев<sup>а</sup>, В. В. Апяри<sup>а</sup>, С. Г. Дмитриенко<sup>а</sup>, Ю. А. Золотов<sup>а, б</sup>

<sup>а</sup>Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, химический факультет  
Ленинские горы, 1, стр. 3, Москва, ГСП-1, 119991 Россия

<sup>б</sup>Институт общей и неорганической химии им. Н.С. Курнакова Российской академии наук  
Ленинский просп., 31, Москва, 119991 Россия

\*E-mail: masha13\_1992@mail.ru

Поступила в редакцию 24.06.2022 г.

После доработки 08.09.2022 г.

Принята к публикации 18.09.2022 г.

На примере хинина показана возможность использования калибратора мониторов для определения люминесцирующих соединений. Определение основано на облучении образца широкополосным излучением в видимом и ближнем УФ-диапазоне от встроенного источника, возбуждающим молекулы люминофора, и одновременной регистрации попадающего на детектор излучения. Выбраны условия измерений. Хинин можно определять в диапазоне 60–750 мкМ, предел обнаружения составляет 20 мкМ. Определению не мешают распространенные неорганические ионы, а также подсластители и регуляторы кислотности, присутствующие во многих напитках. Разработанный способ определения применим для анализа газированных напитков и лекарственных препаратов. По сравнению с традиционным спектрофлуориметром калибратор мониторов характеризуется компактностью, мобильностью, возможностью регистрации люминесценции в кюветках различных размера и формы и меньшей стоимостью.

**Ключевые слова:** калибратор мониторов, люминесцентная спектроскопия, хинин.

DOI: 10.31857/S0044450223030052, EDN: FUJWPC

В настоящее время одной из тенденций аналитической химии является миниатюризация анализа и его адаптация к проведению в полевых условиях. Для определения соединений все чаще находят применение разнообразные бытовые цветорегистрирующие устройства [1, 2]: фотоаппараты [3–5], сканеры [6, 7], мобильные телефоны [7–9]. В качестве своеобразных спектрометров диффузного отражения хорошо зарекомендовали себя калибраторы мониторов – устройства, которые используют для корректировки цветопередачи мониторов, принтеров и сканеров [10–13]. При этом особый интерес представляет изучение возможности использования калибраторов мониторов для определения содержания люминесцирующих веществ. Спектр испускания источников излучения, которыми оснащены калибраторы мониторов, часто захватывает ближнюю УФ-область, что достаточно для возбуждения люминесценции ряда соединений, в частности хинина. Хинин – основной алкалоид коры хинного дерева с сильным горьким вкусом, обладающий жаропонижающим и обезболивающим свойствами. Уже

на протяжении почти 400 лет хинин остается важным противомаларийным препаратом. В настоящее время хинин также входит в состав обезболивающих и жаропонижающих препаратов – он усиливает действие основного компонента. Кроме того, хинин добавляют в различные напитки и продукты питания для придания им горьковатого вкуса.

Внедрение калибраторов мониторов в практику химического анализа в качестве альтернативы флуориметрам позволит значительно снизить стоимость анализа, а также облегчит проведение анализа во внелабораторных условиях.

Целью данной работы являлось изучение возможности применения калибратора мониторов для люминесцентного определения хинина.

### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

**Реактивы и растворы.** Использовали следующие реагенты: хинин ч. д. а., (Sigma-Aldrich), NaOH х. ч., H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> х. ч., H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> х. ч., K<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> х. ч., NaCl х. ч., NaNO<sub>3</sub> х. ч., MgSO<sub>4</sub> х. ч., CuSO<sub>4</sub> ·

· 5Н<sub>2</sub>О х. ч., лимонную кислоту х. ч., сахарозу х. ч., ацетонитрил (для хроматографии).

Стандартный раствор хинина (10.2 мМ) готовили растворением его точной навески в 0.05 М серной кислоте. Рабочий раствор хинина (1.00 мМ) готовили разбавлением исходного стандартного раствора деионизованной водой.

**Оборудование.** Спектры люминесценции анализируемых растворов регистрировали на флуориметре Флюорат-02-Панорама (Люмэкс, Россия), а также с помощью калибратора мониторов i1 Pro2 (X-Rite, США). Значения рН определяли на рН-метре-иономере Эксперт 001 (Эконикс-эксперт, Россия). Деионизованную воду получали с использованием системы очистки Millipore Simplicity (Millipore, Германия). Хроматограммы образцов регистрировали на жидкостном хроматографе Цвет Яруз (НПО "Химавтоматика", Россия) с амперометрическим детектором ( $E = 1.2$  В). Использовали хроматографическую колонку Agilent Eclipse XDB-C18. В качестве подвижной фазы применяли смесь, состоящую из ацетонитрила (25%) и 0.1%-ной ортофосфорной кислоты (75%). Объем вводимой пробы составлял 20 мкл, ввод пробы осуществляли с помощью петли дозатора, скорость потока составляла 0.4 мл/мин.

При исследовании растворов газированных напитков дегазацию осуществляли с помощью ультразвуковой бани Elmasonic S 15 Н (Elma, Германия).

**Техника эксперимента.** Раствор, содержащий хинин и рН-определяющий компонент, помещали в специальную кювету и регистрировали спектр люминесценции с помощью флуориметра Флюорат-02-Панорама (Люмэкс, Россия) или калибратора мониторов i1 Pro2 (X-Rite, США). При измерениях с помощью калибратора в качестве кювет использовали микропробирки типа Erpendorf из черного пластика, в которые с помощью дозатора вносили по 1.8 мл анализируемых растворов. Объектив калибратора при проведении измерений изолировали от раствора с помощью скотча, пропускание скотча в исследуемой области спектра не ниже 97%.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Предлагаемый в данной работе подход к определению люминесцирующих соединений основан на облучении образца широкополосным излучением в видимом и ближнем УФ-диапазоне с помощью калибратора мониторов (источник излучения типа D50) (рис. 1). При прохождении излучения ближнего УФ-диапазона через раствор в кювете с черными стенками (для предотвращения регистрации прибором собственного излучения) молекулы люминофора возбуждаются и

флуоресцируют. Прибор регистрирует попадающее на детектор излучение в диапазоне 380–730 нм с шагом 10 нм и выводит данные в виде коэффициентов отражения, равных отношению интенсивности зарегистрированного излучения с данной длиной волны к интенсивности испускаемого излучения с этой же длиной волны (далее отношение  $I/I_0$  умножали на  $10^3$  и обозначали  $I$ ). Таким образом, результаты измерения будут коррелировать со спектром люминесценции вещества.

**Выбор условий регистрации сигнала на спектрофлуориметре.** С помощью спектрофлуориметра Флюорат-02-Панорама зарегистрировали спектры возбуждения и люминесценции 0.25 мМ раствора хинина (рис. 2). В спектре возбуждения люминесценции хинина имеются максимумы при 230, 255 и 350 нм. Последняя из этих полос возбуждается с помощью источника излучения калибратора, что дает возможность использовать его для достижения поставленной цели. Для корректного сравнения результатов, полученных с помощью флуориметра и калибратора, при регистрации спектров люминесценции на флуориметре в дальнейшем задавали длину волны возбуждения 350 нм.

**Выбор кюветы.** Ранее показано [14], что для измерения люминесценции органических люминофоров с помощью калибратора в качестве кюветы лучше всего подходят микропробирка типа Erpendorf и тигель для микроанализа. На рис. 3 приведены спектры люминесценции хинина, зарегистрированные с помощью калибратора мониторов в кюветах двух типов. При получении спектра 1 в качестве кюветы использовали микропробирку из черного пластика, спектра 2 – тигель для микроанализа, покрытый изнутри черной матовой краской. Как видно, при использовании микропробирки достигается лучшее соотношение сигнал/шум; кроме того, важным достоинством емкостей этого типа является их коммерческая доступность и воспроизводимость характеристик. В дальнейших экспериментах в качестве кювет использовали микропробирки типа Erpendorf.

Из сопоставления рис. 2 и 3 видно, что спектры люминесценции, полученные с помощью калибратора мониторов и флуориметра, коррелируют по форме и положению максимума, что свидетельствует о возможности использования калибратора в качестве альтернативы флуориметру для определения хинина. Максимум люминесценции при использовании обоих приборов наблюдается при 450 нм, значение интенсивности люминесценции при этой длине волны в дальнейшем использовали как аналитический сигнал.

**Влияние рН.** Для изучения влияния кислотности среды на интенсивность флуоресценции хи-



Рис. 1. Схема измерения сигнала люминесценции с помощью калибратора мониторов.

нина готовили серию растворов со значениями рН от 1.3 до 11.9, которые регулировали добавлением растворов  $H_2SO_4$  и  $NaOH$ . Из полученных зависимостей интенсивности люминесценции от рН раствора (рис. 4) видно, что максимальная ин-

тенсивность флуоресценции раствора хирина достигается в сильноокислой среде при рН < 3, т.е. в условиях, когда пиридиновый атом азота молекулы протонирован. При рН > 6, когда хинин полностью депротонирован, наблюдается слабая фиолетовая люминесценция, максимум которой,

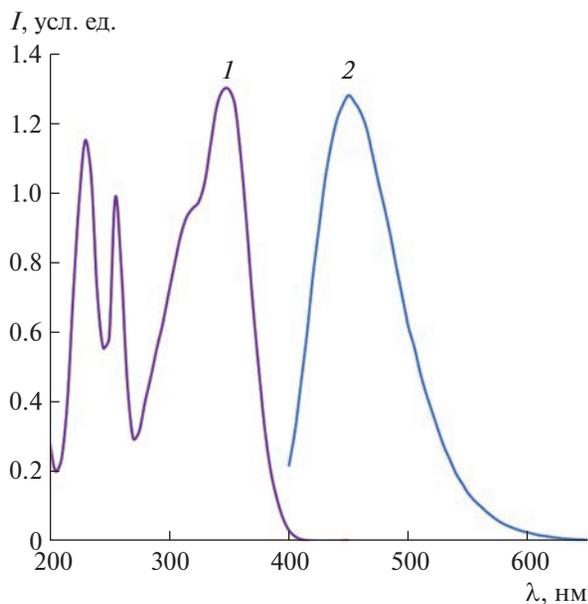


Рис. 2. Спектр возбуждения люминесценции (1) и спектр люминесценции (2) 0.25 мМ раствора хирина.

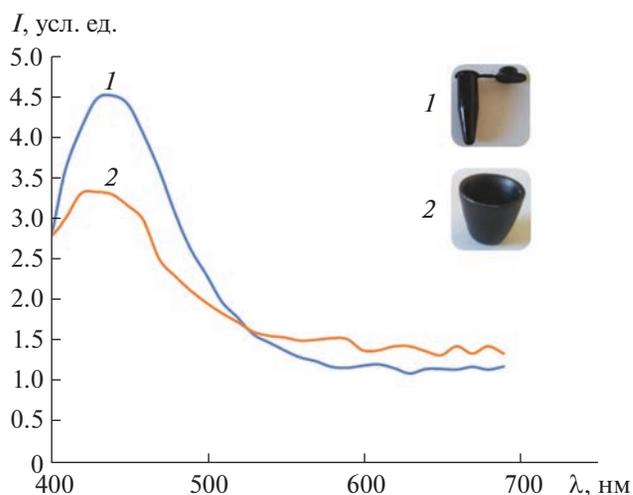


Рис. 3. Спектры люминесценции 0.25 мМ раствора хирина, зарегистрированные с помощью калибратора мониторов при использовании в качестве кюветы микропробирки типа Eppendorf (1) и тигля для микроанализа (2).

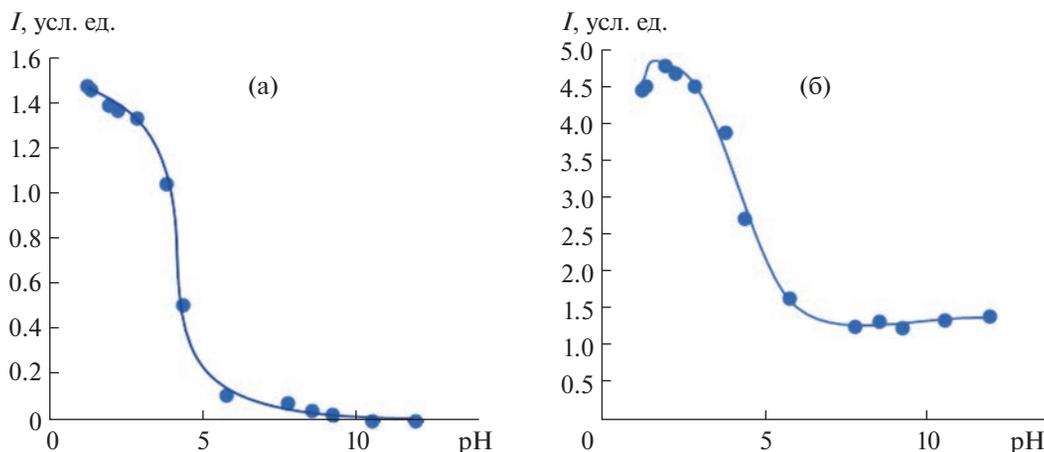


Рис. 4. Зависимости интенсивности люминесценции от pH раствора хинина, зарегистрированные с помощью флуориметра (а) и калибратора мониторов (б) ( $c_{\text{хинина}} = 0.25 \text{ мМ}$ ).

однако, не регистрируется калибратором (рис. 5). В дальнейших экспериментах в реакционной смеси поддерживали pH 2.0 добавлением серной кислоты.

**Влияние концентрации хинина.** Провели измерения серии растворов, содержащих 0–1.00 мМ хинина. На рис. 6 приведены соответствующие спектры люминесценции, зарегистрированные с помощью флуориметра и калибратора, фотографии растворов в ультрафиолетовом излучении, а

также зависимости интенсивности люминесценции от содержания хинина. При построении указанных зависимостей вычитали сигнал контрольного опыта.

Полученные кривые монотонно возрастают на начальном участке. При использовании флуориметра уже при содержании хинина выше 0.5 мМ наблюдается заметное ослабление люминесценции, а в случае калибратора интенсивность люминесценции уменьшается только при концентрации 1 мМ. В обоих случаях уменьшение люминесценции при высоких концентрациях можно объяснить концентрационным тушением. Снижение верхней границы определяемых содержаний в случае флуориметра по сравнению с калибратором можно объяснить эффектом внутреннего фильтра: при использовании калибратора аналитический сигнал формируют молекулы, находящиеся ближе к детектору, а не в глубине раствора, ослабление первичного излучения при прохождении через слой люминофора сказывается не так сильно, как при анализе с помощью флуориметра.

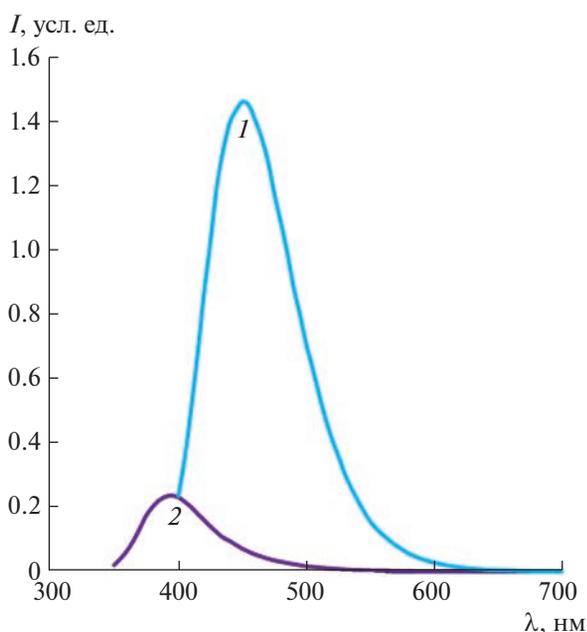
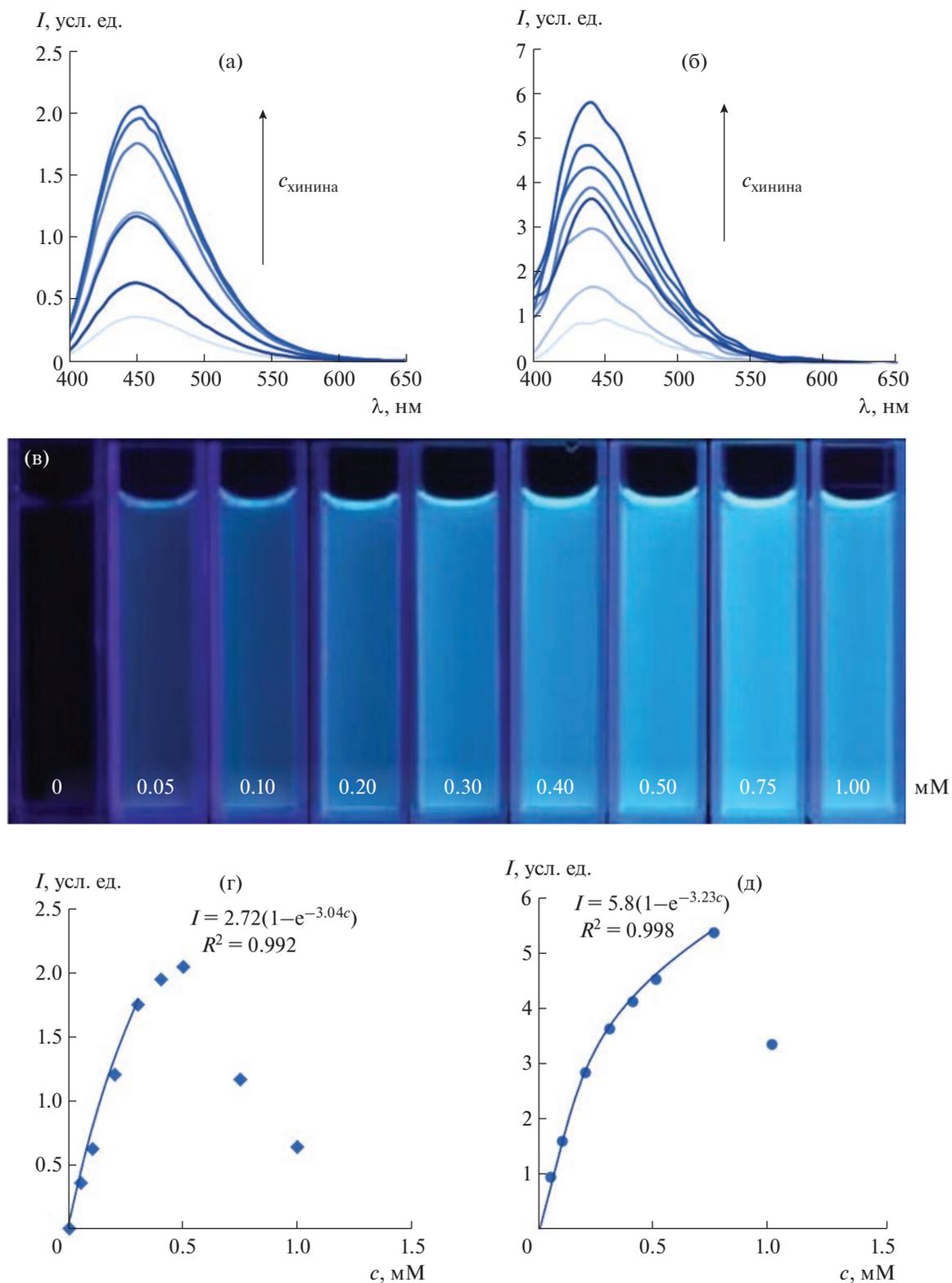


Рис. 5. Спектры люминесценции 0.25 мМ раствора хинина при pH 2.0 (1) и 7.0 (2), зарегистрированные с помощью флуориметра.

Интенсивность люминесценции в зависимости от концентрации хинина, полученная с помощью флуориметра, изменяется монотонно в диапазоне 0–0.3 мМ. При определениях с использованием калибратора при увеличении содержания хинина аналитический сигнал меняется нелинейно. Это можно объяснить тем, что уменьшается эффективная длина оптического пути: до молекул, находящихся в глубине кюветы, доходит меньше первичного излучения, меньшая их доля возбуждается и люминесцирует. Зависимость аналитического сигнала от концентрации хинина можно аппроксимировать функцией вида



**Рис. 6.** Спектры люминесценции растворов, содержащих 0–1.00 мМ хинина, полученные с помощью флуориметра (а) и калибратора мониторов (б), фотографии этих растворов (в) и зависимости интенсивности люминесценции от содержания хинина, полученные с помощью флуориметра (г) и калибратора мониторов (д).  $c_{\text{хинина}} = 0, 0.05, 0.10, 0.20, 0.30, 0.50, 0.75, 1.00$  мМ; 1 мл 0.1 М  $\text{H}_2\text{SO}_4$ ; pH 2.0.

**Таблица 1.** Характеристики способов определения хинина с использованием калибратора мониторов и флуориметра ( $n = 5$ )

Характеристика	Калибратор	Флуориметр
$c_{\min}$ , мкМ	20	0.03
Диапазон определяемых содержаний, мкМ	60–750	0.09–300
Объем анализируемой пробы, мл	1.8	3.5
Ориентировочная стоимость одной кюветы, \$	0.15	200
Время измерения	1 с	30 с
Требования к питанию	DC 5 В, 500 мА	AC 220 В, 50 Гц
Ориентировочная стоимость прибора, \$	2 000	25 000

$$I = a(1 - e^{bc}),$$

где параметр  $b$  учитывает изменение длины оптического пути при изменении концентрации.

**Флуоресцентное определение хинина.** Начальные участки зависимостей интенсивности люминесценции от концентрации хинина, полученные с помощью калибратора и флуориметра, можно использовать в качестве градуировочных графиков. В табл. 1 приведены некоторые аналитические характеристики способов определения хинина с помощью калибратора и флуориметра. Предел обнаружения оценивали по  $3s$ -критерию ( $n = 5$ ). Как видно, определение с использованием калибратора характеризуется меньшей чувствительностью, однако этот способ можно применять при анализе объектов, содержащих заметные концентрации хинина (медицинские препараты, некоторые напитки). Кроме того, есть возможность использовать кюветы меньшего объема, т.е. анализировать малые количества пробы, тем самым снижая абсолютный предел обнаружения. Следует также отметить более высокую экспрессность и заметно меньшую стоимость анализа, что является несомненным достоинством калибратора по сравнению с флуориметром. Таким образом, в случаях, когда не требуется

высокая чувствительность, для анализа целесообразно использовать калибратор мониторов.

**Влияние посторонних веществ.** Изучили влияние распространенных неорганических ионов ( $\text{SO}_4^{2-}$ ,  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{NO}_3^-$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ ,  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ), ионов  $\text{Cu}^{2+}$  (как представителя тяжелых металлов, которые способны вызывать значительное тушение люминесценции), а также лимонной кислоты и сахарозы (компоненты, которые, как правило, присутствуют в напитках) на определение хинина. Установили, что в присутствии в анализируемом растворе смеси перечисленных неорганических ионов при концентрации каждого из них, не превышающей концентрацию хинина (1 : 1), значение интенсивности люминесценции, измеренное с помощью калибратора и флуориметра, лежит в пределах доверительного интервала ( $n = 3$ ,  $P = 0.95$ ), содержание же ионов в соотношении 10 : 1 по отношению к хинину вызывает тушение его люминесценции. В случае лимонной кислоты и сахарозы их 10-кратный избыток по отношению к хинину не влияет на результаты определения.

**Анализ реальных объектов.** Проанализировали лекарственный препарат “Анальгин-хинин” (Sofpharma, Болгария) и газированные напитки “Schweppes Индиан Тоник” (Coca-Cola HBC, Россия) и “Tonic Indian” (ООО “ФКПЧФ БО-БИМЭК”, Россия) с помощью калибратора мониторов, флуориметра, а также методом обращенно-фазовой ВЭЖХ. Газированные напитки “Schweppes” и “Tonic” предварительно дегазировали с помощью ультразвуковой бани в течение 30 мин. Таблетку лекарственного препарата “Анальгин-хинин” растворяли в 100 мл 0.1 М серной кислоты, нерастворившиеся компоненты (тальк, диоксид титана) отфильтровывали с помощью шприцевого нейлонового фильтра (0.2 мкм). Аликвоты исследуемых растворов вводили в 0.02 М раствор серной кислоты, затем проводили определение.

Результаты определения приведены в табл. 2. Полученные данные согласуются между собой, а также с данными, полученными независимым методом, что подтверждает возможность использования калибратора мониторов i1 Pro2 для определения хинина в реальных объектах. Определить хинин в напитке “Tonic Indian” с помощью калибратора мониторов не удалось из-за его низкого содержания в данном объекте.

\*\*\*

Таким образом, показана возможность использования калибратора мониторов i1 Pro2 для люминесцентного определения хинина. Опреде-

**Таблица 2.** Результаты определения хинина в лекарственном препарате “Анальгин-хинин” и газированных напитках ( $n = 3$ ,  $P = 0.95$ )

Способ определения	Напиток “Schweppes”		Напиток “Tonic Indian”		Таблетка “Анальгин-хинин”	
	$c_{\text{хинина}}$ , мМ	$s_{\Gamma}$	$c_{\text{хинина}}$ , мкМ	$s_{\Gamma}$	$c_{\text{хинина}}$ , мг	$s_{\Gamma}$
С помощью калибратора мониторов	$0.11 \pm 0.01$	0.04	<20	—	$42 \pm 4$	0.04
С помощью флуориметра	$0.125 \pm 0.007$	0.02	$5.8 \pm 0.3$	0.02	$44 \pm 3$	0.03
Независимый метод	$0.11 \pm 0.06^*$	0.1	$4 \pm 2^*$	0.2	50**	—

\* ВЭЖХ; \*\* паспортные данные.

ление следует проводить при pH 2 с использованием в качестве кювет микропробирок типа Eppendorf из черного пластика. Предел обнаружения хинина составляет 20 мкМ. Способ применим для анализа газированных напитков и лекарственных препаратов. Недостатками калибратора мониторов по сравнению с флуориметром при определении хинина является существенно меньшая чувствительность и отсутствие возможности выбора длины волны возбуждающего излучения. Достоинства калибратора — компактность, мобильность, возможность регистрации люминесценции в кюветах различного размера и формы, более высокая экспрессность анализа и меньшая стоимость.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант № 18-73-10001).

Исследование выполнено в рамках Программы развития Междисциплинарной научно-образовательной школы Московского университета “Будущее планеты и глобальные изменения окружающей среды”.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аняри В.В., Горбунова М.В., Исаченко А.И., Дмитриенко С.Г., Золотов Ю.А. Использование бытовых цветорегистрирующих устройств в количественном химическом анализе // Журн. аналит. химии. 2017. Т. 72. № 11. С. 963. <https://doi.org/10.7868/S0044450217110019>
2. Моногарова О.В., Осолок К.В., Аняри В.В. Цветометрия в химическом анализе // Журн. аналит. химии. 2018. Т. 73. № 11. С. 857. <https://doi.org/10.1134/S0044450218110063>
3. Lau K.T., Edwards S., Diamond D. Solid-state ammonia sensor based on Berthelot’s reaction // Sens. Actuators B: Chem. 2004. V. 98. № 1. P. 12. <https://doi.org/10.1016/j.snb.2003.08.004>
4. Lapresta-Fernández A., Capitán-Vallvey L.F. Environmental monitoring using a conventional photographic digital camera for multianalyte disposable optical sensors // Anal. Chim. Acta. 2011. V. 706. № 2. P. 328. <https://doi.org/10.1016/j.aca.2011.08.042>
5. Doeven E.H., Barbante G.J., Kerr E., Hogan C.F., Endler J.A., Francis P.S. Red–green–blue electrogenerated chemiluminescence utilizing a digital camera as detector // Anal. Chem. 2014. V. 86. № 5. P. 2727. <https://doi.org/10.1021/ac404135f>
6. Jayawardane B.M., McKelvie I.D., Kolev S.D. A paper-based device for measurement of reactive phosphate in water // Talanta. 2012. V. 100. P. 454. <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2012.08.021>
7. Cantrell K., Erenas M.M., de Orbe-Payá I., Capitán-Vallvey L.F. Use of the hue parameter of the hue, saturation, value color space as a quantitative analytical parameter for bitonal optical sensors // Anal. Chem. 2010. V. 82. № 2. P. 531. <https://doi.org/10.1021/ac901753c>
8. Gárcia A., Erenas M.M., Marinetto E.D., Abad C.A., de Orbe-Payá I., Palma A.J., Capitán-Vallvey L.F. Mobile phone platform as portable chemical analyzer // Sens. Actuators B. 2011. V. 156. № 1. P. 350. <https://doi.org/10.1016/j.snb.2011.04.045>
9. Shahvar A., Saraji M., Shamsaei D. Smartphone-based chemiluminescence sensing for TLC imaging // Sens. Actuators B: Chem. 2018. V. 255. P. 891. <https://doi.org/10.1016/j.snb.2017.08.144>
10. Apyari V.V., Dmitrienko S.G., Zolotov Y.A. Unusual application of common digital devices: Potentialities of Eye-One Pro mini-spectrophotometer — A monitor calibrator for registration of surface plasmon resonance bands of silver and gold nanoparticles in solid matrices // Sens. Actuators B: Chem. 2013. V. 188. P. 1109. <https://doi.org/10.1016/j.snb.2013.07.097>

11. *Gorbunova M.V., Apyari V.V., Zolotov I.I., Dmitrienko S.G., Garshev A.V., Volkov P.A., Bochenkov V.E.* A new nano-composite optical sensor based on polyurethane foam and gold nanorods for solid-phase spectroscopic determination of catecholamines // *Gold Bull.* 2019. V. 52. P. 115.  
<https://doi.org/10.1007/s13404-019-00267-9>
12. *Зрелова Л.В., Беляева Е.И., Марченко Д.Ю., Иванова Е.А., Санджиева Д.А., Дедов А.Г.* Новый экспресс-метод определения гидразида изоникотиновой кислоты в водных растворах с применением отражательной спектрофотометрии и цветометрии // *Журн. аналит. химии.* 2018. Т. 73. № 3. С. 198.  
<https://doi.org/10.7868/S0044450218030040>
13. *Marchenko D.Y., Petrov S.I., Sandzhieva D.A., Dedov A.G.* Express method of the quantitative determination of nitrites by computer colorimetry using new reagent compositions // *Theor. Found. Chem. Eng.* 2016. V. 50. P. 648.  
<https://doi.org/10.1134/S0040579516040187>
14. *Gorbunova M.V., Evstigneeva P.Yu., Apyari V.V., Dmitrienko S.G.* A monitor calibrator as a portable tool for determination of luminescent compounds // *IEEE Trans. Instrum. Meas.* 2021. V. 70. Article 6002910.  
<https://doi.org/10.1109/TIM.2020.3041390>

УДК 543.544.5.068.7

## ОПРЕДЕЛЕНИЕ ВЯЗКОСТНЫХ И МОЮЩИХ ПРИСАДОК В СИНТЕТИЧЕСКИХ МОТОРНЫХ МАСЛАХ МЕТОДОМ ГЕЛЬ-ПРОНИКАЮЩЕЙ ХРОМАТОГРАФИИ

© 2023 г. З. А. Темердашев<sup>а</sup>, \*, Ю. А. Иванова<sup>а</sup>, Д. А. Литвиненко<sup>а</sup>, Д. А. Махоткина<sup>а</sup>

<sup>а</sup>Кубанский государственный университет, факультет химии и высоких технологий  
ул. Ставропольская, 149, Краснодар, 350040 Россия

\*E-mail: temza@kubsu.ru

Поступила в редакцию 26.07.2022 г.

После доработки 30.08.2022 г.

Принята к публикации 01.09.2022 г.

Предложена методика одновременного определения методом гель-проникающей хроматографии вязкостной и моющей присадок в синтетических маслах, включающая предварительную жидкостную экстракцию полярных присадок, твердофазную экстракцию полимерных присадок на модифицированном оксидом магния силикагеле из масляного рафината и последующее определение аналитов. Методика позволяет определять вязкостные и моющие присадки в свежих и отработанных синтетических моторных маслах, проводить контроль качества масел на разных стадиях эксплуатации, а также степени очистки масел при их регенерации. Оперативный контроль содержания присадок в процессе эксплуатации автомобильной техники позволит своевременно отследить динамику деградации моторного масла за период его использования и сформулировать рекомендации по его замене в системе. Методика апробирована при анализе свежих и отработанных всесезонных синтетических моторных масел Shell Helix Ultra 5W-30 и TP MAX Total 10W-40 и свежего всесезонного синтетического моторного масла Shell Rimula R5M 10W-40.

**Ключевые слова:** моющие присадки, вязкостные присадки, моторное масло, жидкостная экстракция, твердофазная экстракция, гель-проникающая хроматография.

DOI: 10.31857/S0044450223030143, EDN: FUNUPY

Смазочные материалы на синтетической основе обладают приемлемой экологической безопасностью и высокими эксплуатационными характеристиками [1, 2]. В состав этих масел в качестве основы чаще всего входят полиальфаолефины, сложные эфиры полиолов, карбоновых и дикарбоновых кислот, а также функциональные присадки, предназначенные для придания смазочному материалу новых свойств, способствующих улучшению технологических характеристик. Одними из важных эксплуатационных характеристик моторного масла являются вязкость и моющая способность, которые обусловлены составом и свойствами функциональных присадок. Сложность установления качества (деградации) моющих и вязкостных присадок заключается в том, что они являются высокомолекулярными соединениями, что усложняет процедуру их выявления [3–5].

Существующие методики определения моющих и вязкостных присадок в моторных маслах являются косвенными и характеризуются невысокой чувствительностью. Так, например, о наличии моющих присадок судят по величине “ще-

лочного числа” [6] или концентрации металлов (барий, кальций, цинк) в масле [7], а о вязкостных присадках – по величине кинетической или динамической вязкости [8]. При этом наличие в масле металлов, особенно в отработанных образцах, может быть обусловлено не только составом функциональных присадок, но и различными физико-химическими превращениями компонентов масла, происходящими в двигателе внутреннего сгорания.

Наиболее перспективными методами определения функциональных присадок данного типа являются спектрометрические и хроматографические методы. ТСХ-определение функциональных присадок позволяет проводить лишь качественный анализ масел [9], возможности методик ГХ-определения присадок ограничены высокими молекулярными массами аналитов [10], а также их термической неустойчивостью. Для определения структуры и концентрации вязкостных и моющих присадок часто применяют метод ИК-спектрометрии [11–13, 14–18], основным преимуществом которой является отсутствие пробоподготовки и

прямое детектирование аналитов в ячейке [13, 16, 17] или после их предварительного растворения в растворителе [18]. ИК-спектрометрическое детектирование моющих присадок в масле проводят в области  $1400\text{--}1600\text{ см}^{-1}$  [11–13], а вязкостных –  $1650\text{--}1800\text{ см}^{-1}$  [16–18].

Особенности строения моющих и вязкостных присадок требуют, чтобы метод их определения позволял наряду с концентрацией аналитов контролировать их молекулярно-массовые характеристики. Более полно этим критериям на сегодняшний день отвечает гель-проникающая хроматография (ГПХ) [16–18]. Основной сложностью проведения такого анализа является подготовка пробы, так как в состав пакета функциональных присадок, применяемого в синтетическом моторном масле, помимо вязкостной и моющей могут входить антиокислительная, противоизносная и другие типы присадок. Эти компоненты масла являются низкомолекулярными, полярными и слабополярными веществами и могут затруднить проведение анализа. Извлечение низкомолекулярных присадок из смазочных материалов, как правило, проводят предварительной жидкостно-жидкостной экстракцией (ЖЖЭ) [19–21].

Целью настоящей работы являлась разработка аналитической схемы одновременного определения вязкостных и моющих присадок в синтетических моторных маслах методом ГПХ с рефрактометрическим детектированием.

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

**Объекты исследования.** Использовали образцы свежих и отработанных всесезонных синтетических моторных масел Shell Helix Ultra 5W-30 и TP MAX Total 10W-40, свежее всесезонное синтетическое моторное масло Shell Rimula R5M 10W-40, товарные вязкостные присадки полиметилметакрилат “Д” (ПМА “Д”) и Максойл В, моющую присадку Детерсол-140 (Д-140), предоставленные ПАО “Средневолжский научно-исследовательский институт по нефтепереработке” (Самара).

**Материалы и реактивы.** Использовали гексан сорт 2 (Криохром, Россия); ацетон х. ч. (Экос, Россия); ацетонитрил сорт 5 (Криохром, Россия); трихлорметан х. ч. (Экос, Россия); метанол ос. ч. (Экос, Россия); четыреххлористый углерод ос. ч. (Экос, Россия); аналитические стандарты полистирола для ГПХ (1000, 2000, 4000, 10000, 30000, 50000, 70000 и 100000 Да) (Sigma-Aldrich, Германия).

Твердофазную экстракцию аналитов проводили на концентрирующих патронах Диапак силикагель (ЗАО “БиоХимМак СТ”, Россия), гидроксидированном силикагеле Silica Gel 60 (Merck, Германия) и модифицированном оксидом маг-

ния сорбенте на основе силикагеля Florisil 60-100 (Carlo Erba, Франция).

Для ТСХ-исследования масел использовали пластины Sorbfil (ЗАО “Сорбполимер”, Россия), 2%-ный раствор формальдегида в  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (формалин-серная кислота, ФСК), 0.05%-ный раствор дитизона в хлороформе.

**Научное и вспомогательное оборудование.** Хроматографические исследования и определение высокомолекулярных функциональных присадок в моторных маслах проводили на хроматографе LC 20 Prominence (Shimadzu, Япония) с дегазатором DGU20A5, насосом LC20AD, автоматическим дозатором SIL-20A, термостатом колонок СТО-20АС и рефрактометрическим детектором RID-20A.

Идентификацию аналитов в испытуемых образцах проводили на ИК-Фурье-спектрометре IR-Prestige-21 (Shimadzu, Япония).

В качестве вспомогательного оборудования использовали генератор азота LCMS30-1 (Dornick Hunter, США) и настольную центрифугу Eppendorf AG.

**Методики исследований.** *Жидкостно-жидкостная экстракция низкомолекулярных функциональных присадок из моторного масла.* В делительную воронку с притертой пробкой емк. 50 мл помещали 10 мл моторного масла и 5 мл ацетонитрила. Смесь энергично встряхивали в течение 30 мин, после расслаивания отделяли ацетонитрильный слой с полярными низкомолекулярными присадками от масляной фазы, состоящей из компонентов основы и неполярных или слабополярных полимерных присадок. Далее масляную фазу (рафинат) подвергали твердофазной экстракции для извлечения вязкостной присадки.

*Твердофазная экстракция высокомолекулярных функциональных присадок.* Концентрирующий патрон с 0.5 г сорбента Florisil 60-100 предварительно кондиционировали 1 мл гексана, далее в систему вводили 0.2 мл рафината и проводили элюирование высокомолекулярных присадок различными объемами смеси гексан–трихлорметан (7 : 3, по объему) от 0.3 до 3 мл с шагом 0.3 мл. Элюаты высушивали в токе азота до полного удаления растворителя, затем сухой остаток растворяли в 1 мл смеси гексан–трихлорметан (7 : 3, по объему) и анализировали по методике ГПХ. Подробная информация по условиям хроматографирования аналитов представлена в работе [18].

*ГПХ-анализ высокомолекулярных функциональных присадок.* Анализ функциональных присадок, извлеченных из исследуемого образца моторного масла, калибровку хроматографической системы и определение товарных вязкостных присадок проводили методом гель-проникающей хроматографии с рефрактометрическим детектированием.

ем. Условия анализа: колонка Phenogel (Phenomenex, США), диаметр частиц сорбента 5 мкм ( $300 \times 7.8$  мм), элюент – гексан–трихлорметан (7 : 3, по объему), скорость потока 1 мл/мин, температура термостата колонки и детектора 30°C, объем вводимой пробы 10 мкл.

*Определение молекулярно-массовых характеристик исследуемых образцов.* Для построения градуировочной кривой хроматографической системы навеску стандартного образца полистирола 0.100 г растворяли в 10 мл смеси гексан–трихлорметан (7 : 3, по объему) и анализировали методом гель-проникающей хроматографии. Для построения градуировочной кривой использовали стандартные образцы полистирола для ГПХ с молекулярными массами 1000, 2000, 4000, 10000, 30000, 50000, 70000 и 100000 Да. По полученным хроматограммам и градуировочной зависимости определяли значения молекулярных масс  $M_i$  и интенсивности сигналов  $N_i$ , соответствующие параметрам удерживания  $i$ -го пика. Далее рассчитывали значения среднечисленной ( $M_n$ ) и среднемассовой ( $M_w$ ) молекулярных масс, а также индекс полидисперсности ( $M_w/M_n$ ). Для каждого стандартного образца полистирола регистрировался один пик. Из хроматограмм определяли время удерживания стандарта полистирола в вершине пика и строили градуировочную зависимость в координатах логарифм молекулярной массы ( $\lg M_p$ ) – время удерживания аналита ( $t_R$ ).

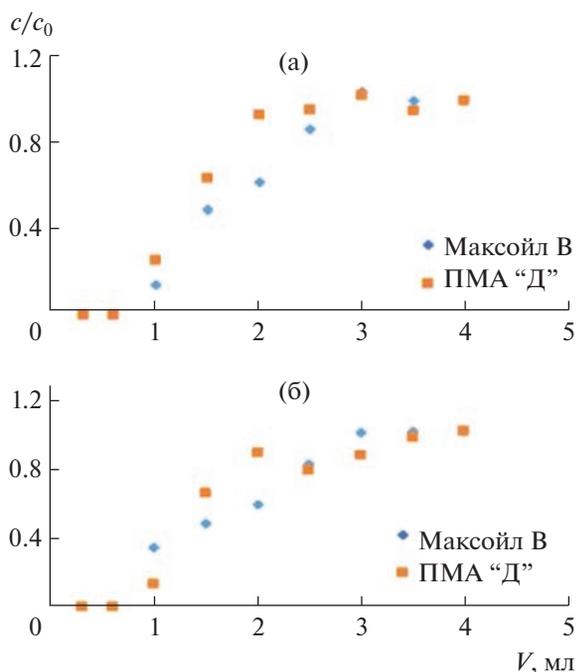
*ИК-спектрометрическая идентификация высокомолекулярных функциональных присадок в моторном масле.* Образцы исследовали после предварительного растворения 1 мл фракции масла в 3 мл четыреххлористого углерода в диапазоне 400–4000  $\text{см}^{-1}$  с разрешающей способностью 1  $\text{см}^{-1}$  и погрешностью фотометрирования не более 1% с использованием абсорбционной кюветы с толщиной поглощающего слоя 0.1 мм и окнами из бромида калия [18].

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Для определения концентрации и молекулярно-массовых характеристик полимерных соединений вязкостных и моющих присадок методом гель-проникающей хроматографии извлекали аналиты из масляной композиции. Предварительно проводили ЖЖЭ низкомолекулярных полярных и слабополярных функциональных присадок наиболее часто применяемыми для этих целей растворителями (ацетонитрил, вода, метанол) и смесями на их основе [22, 23]. Степень экстракции аналитов контролировали ТСХ-анализом рафината после ЖЖЭ. Для этого аликвоты исследуемых рафинатов наносили на пластину Sorbfil без УФ-индикатора, после чего проводили разделение компонентов масла с использованием гексана в качестве элюента. После

высушивания пластины обрабатывали различными проявителями согласно методике [9]. При обработке пластины реактивом ФСК наблюдали пятна красного цвета в области  $R_f = 0.03$ , соответствующие антиокислительным беззольным присадкам, представленным пространственно затрудненными фенолами [9]. Кроме того, после обработки ФСК на старте пластины наблюдали гидрофобный след, указывающий на присутствие вязкостной присадки полимерной природы. После обработки 0.05%-ным раствором дитизона в хлороформе на старте пластины получили пятна розового цвета, соответствующие дитиофосфатам цинка [24]. Критерием ЖЖЭ вязкостной присадки полимерной природы являлось отсутствие дитиофосфата цинка в рафинатах в условиях извлечения аналита. Наличие/отсутствие дитиофосфата цинка в рафинатах контролировали методом ТСХ. Из всех изученных для этих целей экстрагентов (ацетонитрил, вода, метанол и смеси на их основе) оптимальным оказался ацетонитрил в объемном соотношении с маслом 1 : 2. Жидкостно-жидкостную экстракцию проводили в делительной воронке при непрерывном встряхивании в течение 30 мин. ТСХ-анализ показал, что в этих условиях ряд фенольных присадок остается в рафинатах моторных масел, что затрудняет дальнейшее определение вязкостной и моющей присадок. Полученные данные позволили заключить, что с помощью ЖЖЭ полярные присадки извлекаются неполностью, а получаемые рафинаты не отвечают требованиям для последующего анализа методом ГПХ.

Привлекательным методом представляется твердофазная экстракция (ТФЭ), позволяющая сорбировать аналиты, тем самым отделяя их от матрицы. Для твердофазного извлечения полимерных функциональных присадок изучили возможность использования сорбентов на основе модифицированного силикагеля, так как степень извлечения аналитов с немодифицированного сорбента (гидроксилированного силикагеля, Диапак-силикагеля) невысока [25]. С учетом результатов исследования [26] изучили сорбционные характеристики сорбента на основе модифицированного оксидом магния силикагеля (Florisil 60-100) для определения вязкостных присадок по отношению к полимерным функциональным присадкам с высокой молекулярной массой и сравнили их с характеристиками наиболее часто применяемого для этих целей гидроксилированного силикагеля [25]. Применение этих сорбентов в сочетании с неполярным или слабополярным элюентом позволило сорбировать содержащиеся в рафинате более полярные молекулы, отделяя их от определяемых компонентов. Сорбционные характеристики сорбентов изучили относительно вязкостных присадок на основе полиалкилметакрилата, обладающих более высо-



**Рис. 1.** Выходные динамические кривые сорбции вязкостных присадок на основе полиалкилметакрилата на сорбенте Florisil 60-100 с использованием смеси гексан–трихлорметан (7 : 3, по объему) (а) и гексана (б).

кой молекулярной массой по сравнению с мощными присадками.

Особенности определения полимерных функциональных присадок в маслах методом гелепроникающей хроматографии, выбор сорбционных материалов для твердофазной экстракции вязкостных присадок на основе полиалкилметакрилата из смазочных материалов обсуждены в работах [18, 25]. Изучены условия сорбции вязкостных присадок на основе полиалкилметакрилата с учетом их растворимости в различных растворителях и смесях на их основе [18]. Прямой анализ элюата после ТФЭ методом ГПХ без стадии повторного растворения в растворителе, совместимом с материалом сорбента колонки, возможен при использовании элюента состава гексан–трихлорметан (7 : 3, по объему) [25].

Для сорбента на основе модифицированного оксидом магния силикагеля (Florisil 60-100) получили выходные динамические кривые сорбции вязкостных присадок на основе полиалкилметакрилата с использованием в качестве растворителей смеси гексан–трихлорметан и гексана (рис. 1). Навеску товарной вязкостной присадки массой 0.100 г растворяли в 10 мл растворителя, пропускали через подготовленный сорбент со скоростью 1 мл/мин и отбирали элюаты порциями от 0.1 до 4 мл с шагом 0.3 или 0.5 мл. Элюаты сушили в токе азота до полного удаления раство-

рителя, сухой остаток растворяли в 1 мл смеси гексан–трихлорметан (7 : 3, по объему) и определяли содержание присадки в соответствующих фракциях методом ГПХ. Для расчета концентрации аналита в качестве внешнего стандарта использовали модельный раствор соответствующей функциональной присадки.

По полученным данным строили динамические кривые сорбции вязкостных присадок, по которым графически определяли сорбционные характеристики сорбента (рис. 1). По предложенным авторами работ [25, 27] формулам рассчитали динамические характеристики – число теоретических тарелок (ЧТТ) сорбентов ( $N$ ) и динамическую емкость:

$$N = \frac{V_R(V_R - \sigma_v)}{\sigma_v^2}, \quad (1)$$

$$ДЕ = \frac{V_B c}{m}, \quad (2)$$

где  $\sigma_v$  – стандартное отклонение на выходной динамической кривой сорбции;  $c$  – концентрация аналита, г/мл<sup>3</sup>;  $m$  – масса сорбента, г;  $V_R$  – объем удерживания;  $V_B$  – “объем до проскока”

“Объемы до проскока” для Максойл В и ПМА “Д” с использованием сорбента Florisil 60-100 составили 0.8 и 0.7 мл для смеси гексана и трихлорметана, 0.8 и 0.9 мл для гексана соответственно. При использовании в качестве сорбента гидроксилированного силикагеля для присадки ПМА “Д” “объемы до проскока” составили 1.5 мл для смеси гексан–трихлорметан (7 : 3, по объему) и 1.7 мл для гексана; для присадки Максойл В – 1.9 и 2.25 мл соответственно [25]. Более низкие значения ЧТТ и “объемов до проскока” сорбента на основе модифицированного оксидом магния силикагеля по сравнению с гидроксилированным силикагелем свидетельствуют о его умеренной сорбционной активности по отношению к вязкостным присадкам на основе полиалкилметакрилата (табл. 1).

Сорбционные параметры сорбента Florisil 60-100 по отношению к вязкостным присадкам на основе полиалкилметакрилата показали, что сорбционная емкость и ЧТТ при растворении обоих типов товарных присадок в *n*-гексане выше, чем при использовании более полярной смеси гексан–трихлорметан (7 : 3, по объему). Это, по-видимому, обусловлено неполярной природой *n*-гексана и его низкой способностью к десорбции слабополярных макромолекул на основе полиалкилметакрилата с поверхности полярного сорбента. Механизм сорбции слабополярных макромолекул на основе полиалкилметакрилата в большей степени определяется водородными и ионными связями и в меньшей степени силами Ван-дер-Ваальса. Можно предположить, что

**Таблица 1.** Основные сорбционные параметры сорбента Florisil 60-100 по отношению к вязкостным присадкам на основе полиалкилметакрилата ( $n = 5, P = 0.95$ )

Растворитель	Присадка	$V_R$ , мл	$V_B$ , мл	$V_E$ , мл	N	$\sigma_V$ , мл	ДЕ, г на 1 г сорбента
Смесь гексан–хлороформ (7 : 3, по объему)	Максойл В	$1.52 \pm 0.12$	$0.80 \pm 0.05$	$2.81 \pm 0.19$	2	0.72	$0.0115 \pm 0.0019$
	ПМА “Д”	$1.34 \pm 0.10$	$0.73 \pm 0.08$	$2.74 \pm 0.21$	3	0.61	$0.0104 \pm 0.0015$
Гексан	Максойл В	$1.65 \pm 0.17$	$0.85 \pm 0.06$	$3.02 \pm 0.25$	3	0.8	$0.0120 \pm 0.0023$
	ПМА “Д”	$1.49 \pm 0.10$	$0.92 \pm 0.03$	$3.9 \pm 0.3$	4	0.57	$0.0110 \pm 0.0017$

Примечание:  $V_R$  – объем удерживания;  $V_B$  – “объем до проскока”;  $V_E$  – равновесный объем;  $\sigma_V$  – стандартное отклонение на выходной динамической кривой сорбции, N – число теоретических тарелок.

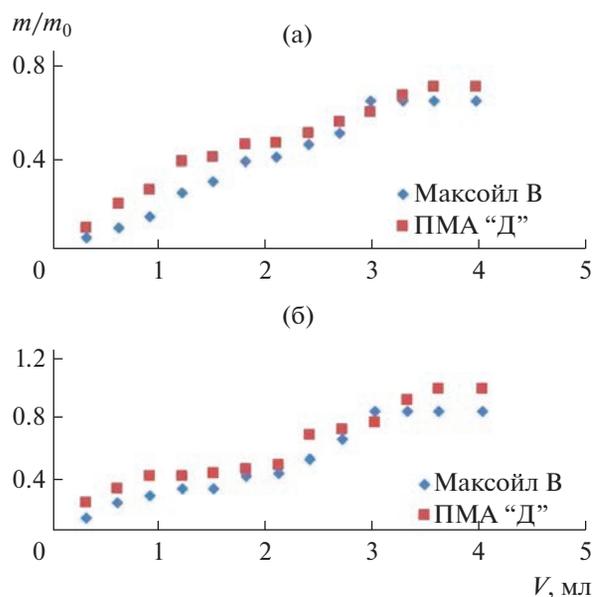
сорбция на модифицированном оксидом магния силикагеле регулируется донорно-акцепторным взаимодействием кислотных активных центров сорбента в виде силанольных групп и  $Mg^{2+}$  с протонодонорными группировками в молекулах аналита.

Процесс десорбции вязкостных присадок на основе полиалкилметакрилата с гидроксированного силикагеля и сорбента Florisil 60-100 (рис. 2) изучали по кривым их десорбции с использованием ацетона и смеси гексан–трихлорметан (7 : 3, по объему). Чистоту полученных экстрактов контролировали ИК-спектрометрически. Наибольшей элюирующей силой обладает смесь гексан–трихлорметан (7 : 3, по объему), ее использование позволило достичь более высоких значений степени извлечения аналитов (рис. 2).

Важным параметром при определении аналитов является степень их извлечения с сорбента. Степень извлечения вязкостных присадок Максойл В и ПМА “Д” с сорбента Florisil 60-100 определяли по кривым их десорбции. Степень извлечения товарных вязкостных присадок Максойл В и ПМА “Д” при оптимальном объеме ацетона (3.5 мл) составила  $64 \pm 2\%$  и  $68 \pm 3\%$  соответственно, при использовании менее полярного элюента – смеси гексан–трихлорметан (7 : 3, по объему) –  $83 \pm 2\%$  и  $98 \pm 1\%$  (табл. 2). Высокая степень извлечения аналитов с использованием в качестве элюента менее полярной смеси растворителей (гексана и трихлорметана) можно объяснить слабополярным характером макромолекул полиалкилметакрилата и, как следствие, их высоким сродством к данному элюенту. При этом степень извлечения товарных вязкостных присадок Максойл В и ПМА “Д” с гидроксированного силикагеля при оптимальном объеме ацетона (1.5 мл) составила  $45 \pm 3\%$  и  $103 \pm 4\%$  соответственно, а с использованием смеси гексан–трихлорметан (7 : 3, по объему) при объеме элюента 2.5 мл –  $35 \pm 2\%$  и  $86 \pm 3\%$ . Погрешность измерения представленных данных рассчитана для пяти параллельных измерений при доверительной вероятности 0.95. Меньшая сорбционная

способность модифицированного оксидом магния силикагеля и увеличенная десорбция по сравнению с гидроксированным силикагелем объясняются меньшим числом сорбционных центров у сорбента Florisil 60-100, что обусловлено наличием оксида магния в его составе. Немаловажным фактором также является размер частиц сорбента Florisil, который чаще других сорбентов используют для работы с высоковязкими веществами [27].

С учетом полученных данных можно заключить, что схема извлечения вязкостных и моющих присадок из синтетических моторных масел должна включать ЖЖЭ ацетонитрилом и последующую ТФЭ функциональных присадок смесью гексан–трихлорметан (7 : 3, по объему) из полученного рафината на сорбенте Florisil.



**Рис. 2.** Кривые десорбции вязкостных присадок на основе полиалкилметакрилата с сорбента Florisil 60-100 ацетоном (а) и смесью гексан–трихлорметан (7 : 3, по объему) (б).

**Таблица 2.** Параметры десорбции вязкостных присадок с сорбента Florisil 60-100 ( $n = 5$ ,  $P = 0.95$ )

Растворитель	Присадка	$V$ , см <sup>3</sup>	$R$ , %
Ацетон	Максойл В	3.0	$64 \pm 2$
	ПМА “Д”	3.5	$68 \pm 3$
Гексан– трихлорметан (7 : 3, по объему)	Максойл В	3.0	$83 \pm 2$
	ПМА “Д”	3.5	$98 \pm 1$

Примечание:  $V$  – оптимальный объем элюента для десорбции,  $R$  – степень извлечения аналита.

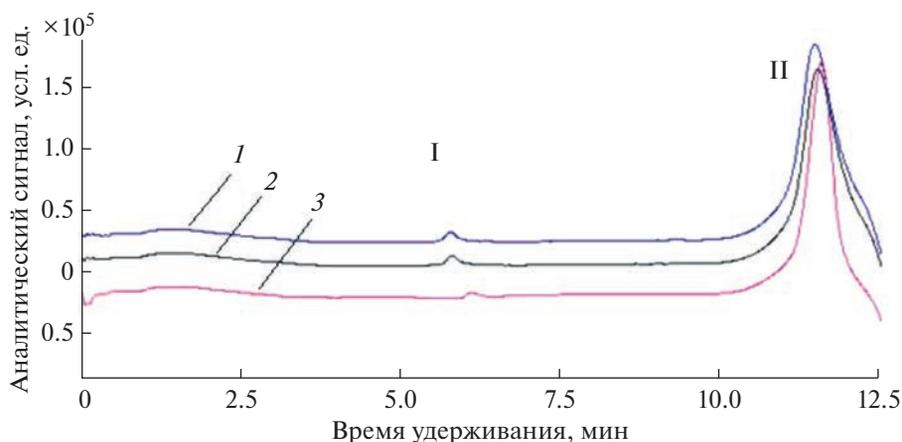
Вязкостные и моющие присадки в реальных образцах моторных масел определяли путем предварительного извлечения аналитов по описанной выше схеме и последующего анализа экстрактов методом ГПХ с рефрактометрическим детектированием. На полученных хроматограммах регистрировали два пика полимерных веществ с временами удерживания 5.9 и 11.4 мин (рис. 3). Анализ хроматограмм с использованием градуировочной кривой позволил рассчитать молекулярно-массовые характеристики присадок, извлеченных из образцов синтетических масел (табл. 3).

Для идентификации функциональных групп вязкостной и моющей присадок провели ИК-спектрометрический анализ фракций моторного масла Shell Helix Ultra 5W-30, собранных на 5–6 и 11–12 минутах хроматографирования. Для этого экстракт пропускали через хроматографическую колонку при расходе элюента (смесь гексан–трихлорметан (7 : 3) по объему) 1 мл/мин, обеспечивавшем высокую эффективность разделения и экспрессный анализ без потери селективности, детектировали полимерное вещество и на выходе в отдельные колбы в течение 2 мин собирали

фракции аналитов, после чего их высушивали в токе азота и повторно растворяли в 3 мл четыреххлористого углерода.

В ИК-спектре фракции, собранной на 5–6 минуте, присутствует характеристический пик с максимумом при  $1725 \text{ см}^{-1}$ , соответствующий валентным колебаниям карбонильных связей ( $\text{C}=\text{O}$ ) в сложноэфирных группах [18, 29, 30]. Это свидетельствует о том, что вязкостная присадка содержит сложные эфиры метакриловой или акриловой кислот (рис. 4). В ИК-спектре отобранной на 11–12 минуте фракции хроматографирования наблюдали абсорбцию при  $1450\text{--}1550 \text{ см}^{-1}$ , соответствующую салицилатам [12], используемым в качестве моющих присадок. Исходя из полученных результатов, можно заключить, что данная присадка является моющей, содержащей салицилатные группы (рис. 5).

Представляла несомненный интерес оценка влияния качества моторного масла на динамику снижения его эксплуатационных характеристик. Для этого изучили возможность применения разработанной методики одновременного определения моющих и вязкостных присадок для оценки эксплуатационных характеристик отработанных синтетических масел. Механические примеси в составе отработанных синтетических масел предварительно удаляли центрифугированием полученного десорбата в течение 10 мин. После ЖЖЭ и ТФЭ полученные экстракты анализировали методом ГПХ (рис. 6). Далее с использованием товарных присадок ПМА “Д” и Д-140 в качестве внешнего стандарта рассчитали содержания функциональных присадок в свежих и отработанных маслах (табл. 4). Видно, что в период эксплуатации снижаются концентрации моющей и вязкостной присадок в моторном масле. По-видимому, это связано с тем, что моющие присадки расходуются на нейтрализацию кислотных со-



**Рис. 3.** Хроматограммы экстрактов свежих синтетических моторных масел TP MAX Total 10W-40 (1), Shell Helix Ultra 5W-30 (2), Shell Rimula R5M 10W-40 (3); I – вязкостная присадка, II – моющая присадка.

**Таблица 3.** Молекулярно-массовые характеристики вязкостной и моющей присадок, эквивалентные полистиролу ( $n = 5$ ,  $P = 0.95$ )

Масло	$M_n$ , Да	$M_w$ , Да	$M_w/M_n$
Вязкостная присадка			
Shell Helix Ultra 5W-30	91400 ± 400	92200 ± 500	1.0087 ± 0.019
Shell Rimula R5M 10W-40	92600 ± 500	94000 ± 500	1.0151 ± 0.018
TP MAX Total 10W-40	93900 ± 500	95200 ± 500	1.0138 ± 0.015
Моющая присадка			
Shell Helix Ultra 5W-30	1560 ± 10	1795 ± 15	1.1506 ± 0.017
Shell Rimula R5M 10W-40	1455 ± 10	1645 ± 15	1.1305 ± 0.020
TP MAX Total 10W-40	1515 ± 10	1725 ± 10	1.1386 ± 0.023

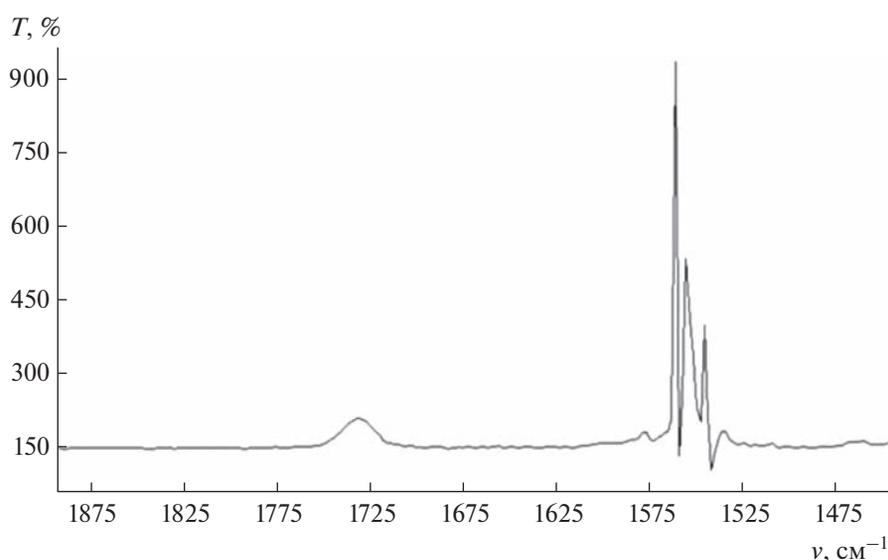
Примечание:  $M_n$ ,  $M_w$  – среднечисловая и среднемассовая молекулярные массы соответственно,  $M_w/M_n$  – индекс полидисперсности.

**Таблица 4.** Концентрация присадок в различных образцах свежих и отработанных всесезонных синтетических масел ( $n = 5$ ,  $P = 0.95$ )

Образец масла	Содержание присадки, мас. %	
	вязкостная	моющая
Shell Helix Ultra 5W-30 (свежее)	1.64 ± 0.08	3.44 ± 0.17
Shell Helix Ultra 5W-30 (пробег 10 тыс. км)	1.45 ± 0.07	2.64 ± 0.13
TP MAX Total 10W-40 (свежее)	1.50 ± 0.07	3.67 ± 0.18
TP MAX Total 10W-40 (пробег 20 тыс. км)	1.14 ± 0.05	3.40 ± 0.17

единений, а вязкостные разлагаются при высоких температурах. При этом обе присадки присутствуют в достаточном количестве в отработанных маслах. Степень изменения концентрации при-

садок для различных масел неодинакова, она зависит от пробега автомобиля и режима его работы. Моторное масло Shell Helix Ultra 5W-30 используют для автомобильной техники, а TP MAX

**Рис. 4.** ИК-спектр фракции моторного масла Shell Helix Ultra 5W-30, собранной на 5–6 минуте хроматографирования.

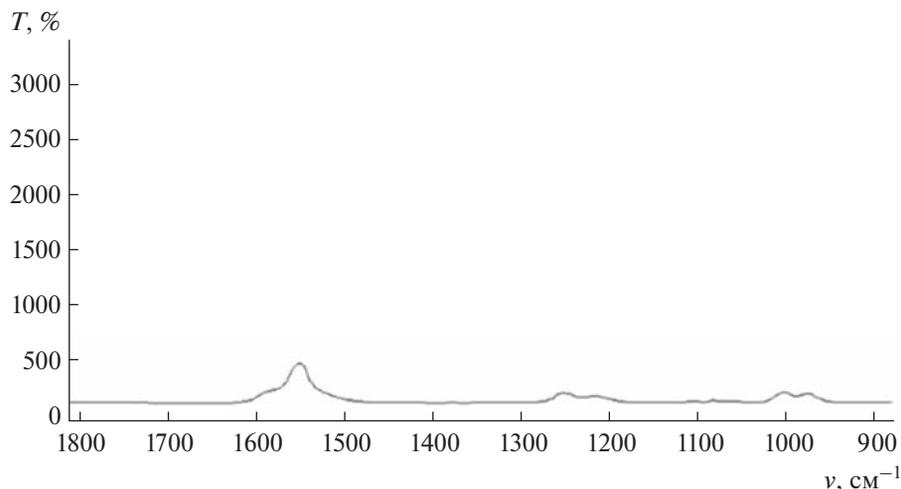


Рис. 5. ИК-спектр фракции моторного масла Shell Helix Ultra 5W-30, собранной на 11–12 минуте хроматографирования.

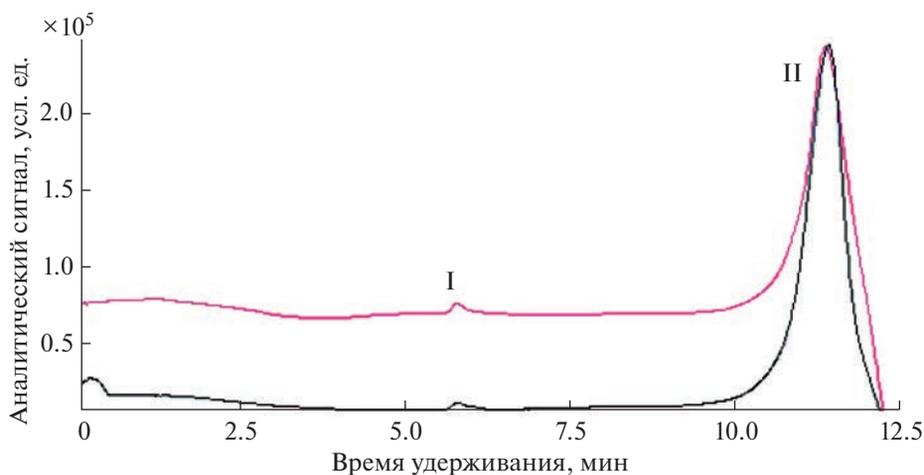


Рис. 6. Хроматограммы экстрактов отработанных синтетических моторных масел Shell Helix Ultra 5W-30 (1) и TP MAX Total 10W-40 (2); I – вязкостная присадка, II – моющая присадка.

Total 10W-40 – для грузоподъемной, поэтому степень отработанности присадок для них отличается даже при одинаковом пробеге автомобиля.

\* \* \*

Разработанная методика одновременного определения вязкостной и моющей присадок в синтетических маслах методом гель-проникающей хроматографии включает жидкостную экстракцию полимерных присадок, твердофазную экстракцию полимерных присадок на модифицированном оксидом магния силикагеле из масляного рафината и последующее определение аналитов. Методика позволяет определять вязкостные и

моющие присадки в свежих и отработанных синтетических моторных маслах, использовать ее для контроля качества масел на разных стадиях его эксплуатации, а также для выявления степени очистки масел при их регенерации. Оперативный контроль содержаний присадок в процессе эксплуатации автомобильной техники позволит своевременно отследить динамику деградации моторного масла за период его использования и сформулировать рекомендации по его замене в системе.

*Данная работа выполнена с использованием научного оборудования ЦКП “Эколого-аналитический центр” Кубанского государственного университета.*

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Балтенас Р.* Моторные масла. Производство. Свойства. Классификация. Применение. М.: Альфа-Лаб, 2000. 272 с.
2. *Kajdas D., Brown A.J., Jilbert D., Lamb G.* Industrial Lubricants: Chemistry and Technology of Lubricants. 3rd Ed. London, 2010. P. 239.
3. *Резников В.Д., Шестаковская Т.В., Довгопол Е.Е., Ченурова М.Б.* Зарубежные масла, смазки, присадки, технические жидкости. М.: Техинформ, 2005. 280 с.
4. *Ahmed N.S., Nassar A.M., Abdel-Hameed H.S.* Preparation, characterization, and evaluation of some ashless detergent/dispersant additives for lubricating engine oil // Appl. Petrochem. Res. 2016. V. 6. P. 49. <https://doi.org/10.1007/s13203-015-0110-5>
5. *Adam B., Mark B., Jenő H.* Development of multifunctional detergent-dispersant additives based on fatty acid methyl ester for diesel and biodiesel fuel // Biodiesel — quality, emissions and by-products. 2011. P. 153. <https://doi.org/10.5772/27117>
6. ГОСТ 11362-96. Нефтепродукты и смазочные материалы. Число нейтрализации. Метод потенциометрического титрования. Минск: Межгосударственный стандарт, 1996. 17 с.
7. ГОСТ 13538-68. Присадки и масла с присадками. Метод определения содержания бария, кальция и цинка комплексонометрическим титрованием. М.: Издательство стандартов, 1999. 11 с.
8. ГОСТ 33-2016 Нефть и нефтепродукты. Прозрачные и непрозрачные жидкости. Определение кинематической и динамической вязкостей. М.: Росийский институт стандартизации, 2021. 57 с.
9. *Тагиров Т.К.* Методика определения присадок в смазочных материалах методом тонкослойной хроматографии. М.: Рос. Фед. центр суд. экспертизы, 2007. 27 с.
10. *Ахмедов Р.Л., Кравцова С.С., Дычко К.А., Рамусь И.В.* Применение твердофазной экстракции для определения присадок в автомобильных смазочных маслах методом ГХ/МС // Аналитика и контроль. 2019. Т. 23. № 4. С. 532. <https://doi.org/10.15826/analitika.2019.23.4.001>
11. *Винокуров В.А., Фролов В.И., Любименко В.А.* Моющие присадки к автомобильным бензинам и их количественное определение // Нефтепереработка и нефтехимия. Научно-технические достижения и передовой опыт. 2010. № 3. С. 21.
12. *Никитина Е.А., Емельянов В.Е., Крылов И.Ф., Федорова А.В.* Моющие присадки к автомобильным бензинам // Химия и технология топлив и масел. 2006. № 1. С. 23.
13. *Мартапов А.С., Приваленко А.Н., Алаторцев Е.И.* Способ определения количества присадки Детерсол-140 в моторных маслах для автомобильной техники. Патент РФ № 2304281. Заявка 2006113275/04 от 20.04.2006, опублик. 10.08.2007.
14. *Приваленко А.Н., Красная Л.В., Чернышова А.В.* Разработка методов количественного определения присадки Keroflux 5686 в дизельных топливах методами инфракрасной спектроскопии и высокоэффективной жидкостной хроматографии // Нефтепереработка и нефтехимия. Научно-технические достижения и передовой опыт. 2018. № 7. С. 23.
15. *Гришин Д.Ф.* Депрессорные, противоизносные и антиокислительные присадки к дизельным топливам с низким и ультранизким содержанием серы (обзор) // Нефтехимия. 2017. Т. 57. № 5. С. 489. <https://doi.org/10.7868/S0028242117050094>
16. *Красная Л.В., Чернышева А.В., Гаврилов П.А.* Определение загущающей присадки “Максойл В3-011” в гидравлических маслах методами ИК-спектроскопии и ВЭЖХ // Фундаментальные исследования. 2017. № 12-1. С. 68.
17. *Красная Л.В., Чернышова А.В., Приваленко А.Н.* Разработка методов оценки качества присадки МАКСОЙЛ В3-011 в составе гидравлического масла АМГ-10 с применением оптической микроскопии, ИК-спектроскопии и высокоэффективной жидкостной хроматографии // Труды 25 ГосНИИ МО РФ. 2018. № 58. С. 363.
18. *Иванова Ю.А., Темердашев З.А., Кольчев И.А., Киселева Н.В.* Определение полимерных функциональных присадок в дизельном топливе методом гелепроникающей хроматографии // Аналитика и контроль. 2021. Т. 25. № 1. С. 53. <https://doi.org/10.15826/analitika.2021.25.1.003>
19. *Зайцев С.В., Кишневский В.А., Шуляк И.Д.* Разработка газохроматографического метода определения в энергетических маслах ионала и воды методом добавок // Восточно-Европейский журнал передовых технологий. 2015. Т. 2. № 6(74). С. 21. <https://doi.org/10.15587/1729-4061.2015.40896>
20. *Рудаков О.Б., Фан В.Т., Подолина Е.А., Харитонов Л.А.* Применение микроколоночной ВЭЖХ для контроля ионала в трансформаторном масле // Сорбционные и хроматографические процессы. 2008. Т. 8. № 1. С. 141.
21. РД 34.43.208-95. Методика количественного химического анализа. Определение содержания присадок в энергетических маслах методом высокоэффективной жидкостной хроматографии. М.: ОР-ГРЭС, 1997. 8 с.
22. *Khorramian B.A., Iyer G.R., Kodali S., Natarajan P., Tupil R.* Review of antiwear additives for crankcase oils // Wear. 1993. V. 169. № 1. P. 87. [https://doi.org/10.1016/0043-1648\(93\)90394-2](https://doi.org/10.1016/0043-1648(93)90394-2)
23. *Hardy D.R., Black B.H., Wechter M.A.* Quantitative determination of corrosion inhibitors in Middle distillate jet fuels by gel permeation chromatography // J. Chromatogr. A. 1986. V. 366. P. 3. [https://doi.org/10.1016/S0021-9673\(01\)93483-1](https://doi.org/10.1016/S0021-9673(01)93483-1)
24. *Темердашев З.А., Кольчев И.А., Артюх Е.В., Киселева Н.В., Занозина И.И.* Экстракция и хроматографическое определение дитиофосфатов цинка в моторных маслах // Журн. аналит. химии. 2015. Т. 70. № 7. С. 693. <https://doi.org/10.7868/S004445021507018X>
25. *Иванова Ю.А., Темердашев З.А., Киселева Н.В., Махоткина Д.А.* Сорбционные материалы для твердофазной экстракции вязкостных присадок на основе полиалкилметакрилата из смазочных материалов // Сорбционные и хроматографические

- процессы. 2021. Т. 21. № 3. С. 297.  
<https://doi.org/10.17308/sorpchrom.2021.21/3463>
26. *Fangmin H., Roset. R.* Isolation of polybutenylsuccinimide-type dispersant from monograde and multigrade lubricating oils by classical liquid adsorption chromatography on a Florisil column // *Anal. Chim. Acta.* 1995. V. 314. P. 161.  
[https://doi.org/10.1016/0003-2670\(95\)00267-4](https://doi.org/10.1016/0003-2670(95)00267-4)
27. *Bielicka-Daszkiwicz K., Voelkel A.* Theoretical and experimental methods of determination of the breakthrough volume of SPE sorbents // *Talanta.* 2009. V. 80. № 2. P. 614.  
<https://doi.org/10.1016/j.chroma.2013.09.084>
28. ГОСТ Р 57268.1—2016. Композиты полимерные. Определение средней молекулярной массы и молекулярно-массового распределения полимеров методом эксклюзионной хроматографии. Часть 1. Основы метода. М: Стандартиформ, 2016. 22 с.
29. *Сильверстейн Р., Вебстер Ф., Кимл Д.* Спектрометрическая идентификация органических соединений. М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2011. 557 с.
30. *Тарасевич Б.Н.* ИК-спектры основных классов органических соединений. М.: Химический факультет МГУ, 2012. 55 с.

УДК 541.6+544.1

## ПОЛИСЛОЙНЫЕ ПОКРЫТИЯ НА ОСНОВЕ СТАБИЛИЗИРОВАННЫХ ЦИТРАТОМ НАНОЧАСТИЦ ЗОЛОТА И ПОЛИДИАЛЛИЛДИМЕТИЛАММОНИЙ ХЛОРИДА ДЛЯ ЭЛЕКТРОФОРЕТИЧЕСКОГО РАЗДЕЛЕНИЯ КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ

© 2023 г. Д. В. Макеева<sup>а</sup>, \*, К. С. Антипова<sup>а</sup>, Е. В. Соловьева<sup>а</sup>, В. П. Моргачева<sup>а</sup>, Е. А. Колобова<sup>а</sup>, Л. А. Карцова<sup>а</sup>

<sup>а</sup>Санкт-Петербургский государственный университет  
Университетская наб., 7-9, Санкт-Петербург, 199034 Россия

\*E-mail: [dasha.dzema@gmail.com](mailto:dasha.dzema@gmail.com)

Поступила в редакцию 12.09.2022 г.

После доработки 30.09.2022 г.

Принята к публикации 03.10.2022 г.

Предложены условия формирования физически адсорбированных трехслойных покрытий стенок кварцевого капилляра в капиллярном электрофорезе (КЭ) с последовательно нанесенными противоположно заряженными слоями модификаторов: поли(диаллилдиметиламмоний хлорида) (ПДАДМАХ) и стабилизированных цитратом наночастиц золота (НЧЗ). Показано, что трехслойные покрытия ПДАДМАХ-НЧЗ-ПДАДМАХ выгодно отличаются от монослойных с ПДАДМАХ большей стабильностью в широком диапазоне pH (2–10). Сформированные покрытия охарактеризованы сканирующей электронной микроскопией, подтверждено наличие равномерного плотного слоя наночастиц на поверхности капилляра. Возможность применения модифицированных капилляров в условиях КЭ продемонстрирована при разделении смеси 16 карбоновых кислот. Достигнутое увеличение селективности разделения с использованием трехслойных покрытий на основе НЧЗ объясняется обратимым обменом цитрат-анионов на поверхности НЧЗ с отрицательно заряженными аналитами в процессе электрофоретического анализа.

**Ключевые слова:** наночастицы золота, полислойные покрытия, капиллярный электрофорез, карбоновые кислоты.

**DOI:** 10.31857/S0044450223030088, **EDN:** FUQJJK

Капиллярный электрофорез (КЭ) – экспрессный метод разделения заряженных аналитов в кварцевом капилляре под действием приложенного электрического поля. Капиллярный электрофорез выгодно отличается от метода ВЭЖХ высокой эффективностью, простотой пробоподготовки и отсутствием необходимости использования дорогостоящих сорбентов и оборудования. Ограничения метода КЭ связаны с низкой концентрационной УФ-чувствительностью, недостаточной селективностью разделения и воспроизводимостью времен миграции аналитов. Однако эти проблемы могут быть решены путем использования модификаторов фонового электролита (ФЭ) и/или внутренней поверхности кварцевого капилляра [1]. Модификаторы стенок кварцевого капилляра применяются для предотвращения сорбции основных соединений на стенках капилляра, перезарядки стенок и обращения электроосмотического потока (ЭОП), что принципиально при анализе анионных соединений,

проведения анализа в режиме капиллярной электрохроматографии и др. Среди используемых модификаторов наиболее перспективны наночастицы (НЧ) различной природы, применение которых обеспечивает повышение эффективности и селективности разделения заряженных соединений за счет более высокой площади удельной поверхности и большего количества активных центров для взаимодействия с аналитами [2].

Наночастицы золота (НЧЗ) нашли широкое применение в качестве модификаторов стенок кварцевого капилляра в КЭ [3–5]. При этом в подавляющем большинстве случаев используются поверхностно-модифицированные НЧЗ, где низко- и высокомолекулярные стабилизаторы предотвращают агрегацию и последующее осаждение НЧЗ в водных растворах. В качестве стабилизаторов используют ионогенные соединения: цитраты и боргидриды, поверхностно-активные вещества (ПАВ), полиэлектролиты и т.д. [6]. В одной из первых работ [7], где стабилизированные цитра-

том НЧЗ и модифицированные 3-меркаптопропионатом НЧЗ использовались в качестве покрытий стенок кварцевого капилляра, достигнуто увеличение эффективности и селективности разделения аминокислотсодержащих соединений в два раза по сравнению с разделением на непокрытом капилляре. В работе [8] НЧЗ, стабилизированные дидодецилдиметиламмоний бромидом (ДДАБ), использовались в качестве динамических покрытий при электрофоретическом определении кислотных и основных белков в биологических объектах (в слюне, красных кровяных тельцах и плазме крови). Показано, что ДДАБ-модифицированные НЧЗ способствуют созданию ускоренного обращенного ЭОП по сравнению с динамическим покрытием просто на основе ДДАБ. Электростатическое отталкивание одноименно заряженных белков и ДДАБ-оболочки НЧЗ приводит к увеличению электрофоретической подвижности белков, а также росту эффективности примерно в восемь раз в случае альбумина.

Тем не менее механизм взаимодействия аналитов с поверхностно-модифицированными НЧЗ, а также роль НЧЗ на поверхности капилляра в процессе анализа мало изучены. В работе [9] для исследования взаимодействия НЧЗ с аналитами различной природы методом КЭ наночастицы с поверхностью, модифицированной 11-меркаптоундекановой кислотой, вводили в капилляр непосредственно перед вводом аналитов с последующим электрофоретическим анализом. Показано, что объем вводимой пробки НЧЗ оказал наибольшее влияние на времена миграции отрицательно заряженных аналитов. Авторы полагают, что замедление их миграции обусловлено перераспределением и обменом аналитов с 11-меркаптоундекановой кислотой на поверхности НЧЗ, что является доминирующим фактором в механизме взаимодействия разделяемых соединений и наночастиц. Таким образом, использование НЧЗ, стабилизированных отрицательно заряженными модификаторами в качестве покрытий стенок кварцевого капилляра, может быть перспективным для увеличения селективности разделения кислотных аналитов за счет специфических взаимодействий с НЧЗ и обмена лигандов на их поверхности.

Наиболее быстрым и простым в исполнении способом формирования покрытий капилляра является физическая адсорбция, когда модификация осуществляется за счет неспецифических взаимодействий (в основном электростатических) [10, 11]. Однако нередко монослойный вариант таких покрытий недостаточно стабилен, кроме того, отрицательный заряд поверхности стабилизированных цитратом НЧЗ делает формирование покрытий данным способом невозможным. Одно из решений – использование положительно заряженных полимеров в качестве

связующих слоев, обеспечивающих адгезию НЧЗ на поверхности капилляра, в результате чего происходит формирование многослойных покрытий с чередованием противоположно заряженных слоев модификаторов. Высокая стабильность покрытий в данном случае достигается за счет большой плотности слоев и полного экранирования силанольных групп кварцевого капилляра.

В качестве полимера, выполняющего функции связующего слоя для стабилизированных цитратом НЧЗ, в данной работе выбрали поли(диаллилдиметиламмоний) хлорид (ПДАДМАХ), поскольку он обладает высокой молекулярной массой и не зависящим от pH положительным зарядом. Кроме того, имеются данные по условиям формирования монослойных покрытий на основе ПДАДМАХ [7], что упрощает задачу разработки полислойных покрытий. При этом использование ПДАДМАХ в качестве не только связующего, но и функционального слоя, не полностью покрывающего модифицированную НЧЗ поверхность капилляра, могло бы обеспечить наличие обращенного ЭОП, что является принципиальным фактором в случае анализа отрицательно заряженных аналитов. При формировании таких трехслойных покрытий ПДАДМАХ-НЧЗ-ПДАДМАХ наличие обращенного ЭОП значительно сокращает продолжительность анализа, а также позволяет детектировать анионы, электрофоретическая подвижность которых значительно превышает подвижность ЭОП, в то время как свободные остаточные НЧЗ за счет развитой поверхности и способности к обмену лигандов обеспечивают увеличение селективности разделения анионных аналитов.

Таким образом, данная работа посвящена поиску условий формирования трехслойных покрытий стенок кварцевого капилляра (ПДАДМАХ-НЧЗ-ПДАДМАХ) с последующим применением их для электрофоретического определения биологически активных анионогенных аналитов. В качестве модельных систем выбраны 16 короткоцепочечных жирных кислот (шавелевая, муравьиная, винная, яблочная, кетоглутаровая, лимонная, ацетоуксусная, янтарная, молочная, уксусная,  $\beta$ -гидроксимасляная, пропионовая, масляная, валериановая, изовалериановая, капроновая). Указанные аналиты являются важными диагностическими маркерами многих заболеваний. Так, короткоцепочечные жирные кислоты (уксусная, пропионовая и масляная) выполняют ключевую функцию при поддержании метаболизма жирных кислот и обеспечивают регуляцию кровотока в проксимальном отделе кишечника [12]. Изменение содержания этих кислот в сыворотке крови свидетельствует о нарушениях метаболизма и наличии воспалительных заболеваний кишечника (синдром раздраженного кишечника, неспецифический язвенный колит, диарея, рак). Расширение

сосудов, вызванное высокими концентрациями формальдегида, может быть результатом действия метаболита — муравьиной кислоты, что является следствием развития сердечно-сосудистых заболеваний [13]. Нарушения, связанные с выработкой D-формы молочной кислоты бактериальными ферментами, могут оказывать нейротоксическое действие на живые организмы [14]. Таким образом, разработка экспрессного и одновременного определения этих анализов является актуальной задачей.

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

**Оборудование.** Использовали систему капиллярного электрофореза Капель-105М со спектрофотометрическим детектором (НПО “Люмэкс”, Санкт-Петербург). Источник света со спектральным диапазоном 190–380 нм, жидкостное термостатирование капилляра (+10...+50°C), ввод пробы: гидродинамический или электрокинетический. Для проведения электрофоретических экспериментов использовали кварцевые капилляры с внешним полиимидным покрытием; общая длина капилляра 60 см, эффективная — 50 см (внутренний диаметр 50 мкм). Программное обеспечение — Эльфоран (НПО “Люмэкс”, Санкт-Петербург).

Снимки внутренней поверхности кварцевых капилляров получали методом сканирующей электронной микроскопии (СЭМ) с помощью системы Zeiss Merlin. Изображения просвечивающей электронной микроскопии (ПЭМ) получали на электронном микроскопе Libra 200FE (Carl Zeiss, Германия).

Спектры поглощения растворов НЧЗ регистрировали на спектрофотометре UV-1800 (Shimadzu, Япония). Дзета-потенциал измеряли на лазерном анализаторе Zetasizer Nano ZS (Malvern Instruments Ltd., Великобритания) с лазерной линией 633 нм.

Дополнительное оборудование: лабораторный рН-метр рН 211 (Hanna Instruments, США); аналитические весы (Sartorius, Германия) ( $d = 0.001$  мг (0.5 г)); ультразвуковая ванна Branson 1510; магнитная мешалка с нагревом IKA C-MAG HS 7; центрифуга Eppendorf 5430; деионизатор Д-301 (Аквилон, Китай).

**Реагенты.** Ацетат натрия х. ч., ацетон ч. д. а., карбонат натрия х. ч., концентрированная соляная кислота х. ч., цитрат натрия 5.5-водный х. ч. приобретали у ЗАО “Вектон” (Россия). Ацетонитрил х. ч., борную кислоту х. ч., дигидрофосфат натрия двуводный х. ч., диметилформамид (ДМФА) х. ч., метанол х. ч., фосфорную кислоту х. ч., а также стандарты карбоновых кислот: лимонной, уксусной, щавелевой, муравьиной, винной, яблочной, кетоглутаровой, лимонной, ацетоуксусной, ян-

тарной, молочной,  $\beta$ -гидроксимасяной, пропионовой, масляной, валериановой, изовалериановой, капроновой х. ч. приобретали в ООО “АО Реакхим” (Россия). Бензойную кислоту, динатриевую соль этилендиаминтетрауксусной кислоты (ЭДТА) ч. д. а., поли(диаллилдиметиламмоний хлорид) (20 мас. % в  $H_2O$ ), тетрахлоороурат(III) водорода ос. ч. приобрели у “Sigma” (Германия).

**Синтез и характеристика наночастиц золота.** НЧЗ получали цитратным способом по методу Фримена [15]. В плоскодонной колбе емк. 100 мл, снабженной обратным холодильником, доводили до кипения 50 мл 0.001 М раствора тетрахлоороурата водорода при интенсивном перемешивании. В кипящий раствор быстро вливали 5 мл 38.8 М раствора цитрата натрия, после чего продолжали кипятить в течение 10 мин. Затем раствор охлаждали до комнатной температуры при слабом перемешивании.

Полученные частицы характеризовали методами ПЭМ, спектрофотометрии и динамического светорассеяния. Изображения ПЭМ в сканирующем режиме регистрировали с трех случайных областей образца. Раствор НЧ капельно наносили (10 мкл) на поверхность углеродных пленок, после чего образцы помещали в темное место для испарения растворителя на воздухе.

Спектр поглощения наночастиц регистрировали в диапазоне от 200 до 1100 нм с шагом 1 нм. Базовую линию снимали по деионизированной воде при тех же условиях. Дзета-потенциал измеряли на лазерном анализаторе Zetasizer Nano ZS с лазерной линией с длиной волны 633 нм. Для золота использовали значение показателя преломления, равное 0.27. Вязкость растворителя (воды) устанавливали равной 0.887 Па, а показатель преломления — равным 1.33. Дзета потенциал поверхности наночастиц составил  $-44.1$  мВ.

**Приготовление стандартных растворов.** Стандартные растворы карбоновых кислот (2 мг/мл) готовили путем взятия точной навески массой 0.0040 г каждого стандарта на аналитических весах с последующим разбавлением с помощью автоматического микродозатора в 2 мл деионизованной воды. Приготовление рабочего раствора смеси карбоновых кислот при концентрации каждого компонента 20–100 мкг/мл осуществляли путем отбора аликвот стандартных растворов с помощью автоматических микродозаторов с последующим разбавлением деионизованной водой в пластиковых пробирках емк. 1.5 мл.

Для модификации внутренней поверхности капилляров использовали:

1. Раствор модификатора поли(диаллилдиметиламмоний хлорида) с массовой долей 0.2%. Раствор готовили в мерной колбе емк. 5 мл путем разбавления точных навесок следующих компонентов: 0.0500 г раствора ПДАДМАХ, 0.0121 г

**Таблица 1.** Подбор условий основных этапов формирования каждого слоя трехслойного покрытия ПДАДМАХ-НЧЗ-ПДАДМАХ

Подготовка капилляра	Формирование покрытия	Стабилизация покрытия	Контроль ЭОП	Оценка стабильности покрытия
Первый слой – ПДАДМАХ				
Промывка капилляра: ацетонитрил (5 мин), H <sub>2</sub> O деиониз. (5 мин), 0.1 М HCl (10 мин), H <sub>2</sub> O деиониз. (5 мин), 0.1 М NaOH (15, 30, <b>60 мин</b> ), H <sub>2</sub> O деиониз. (10 мин)	Капилляр промывали раствором ПДАДМАХ 0.2 мас. % в течение 15, 30, <b>60 мин при 1000 мбар</b>	10 мМ фосфатный буферный раствор с рН 2.5, $U = 10$ кВ, 10 мин	10 мМ фосфатный буферный раствор с рН 2.5, $U = -20$ кВ, $\lambda = 210$ нм, 20°C. Маркер ЭОП – 0.05%-ный ДМФА	Последовательное измерение $\mu_{ЭОП}$ в ФЭ: 1. Фосфатный буферный раствор (рН 2–6); 2. Боратный буферный раствор (рН 8–10)
Второй слой – НЧЗ				
–	ПДАДМАХ-капилляр промывали суспензией НЧЗ (0.14, 0.29, 0.58, 1.44, 2.88, 14.4 нМ) в течение 10, 20, 30, <b>60</b> и 70 мин <b>при 1000 мбар</b>	10 мМ цитратный буферный раствор с рН 4.6, $U = -10$ кВ, 10 мин	<b>10 мМ цитратный буферный раствор с рН 4.6</b> и 10 мМ ацетатный буферный раствор с рН 5.1, $U = +20$ кВ, $\lambda = 210$ нм, 20°C. Маркер ЭОП – 0.05%-ный ДМФА	Последовательное измерение $\mu_{ЭОП}$ в ФЭ: 1. Цитратный буферный раствор (рН 2 и 4.6); 3. Боратный буферный раствор (рН 8–10)

Примечание: третий слой ПДАДМАХ формировали, стабилизировали и проверяли аналогично первому слою.

трис(гидроксиметил)аминометана, 0.0434 г NaCl в 0.5 мл 0.1 М раствора HCl. Полученный раствор доводили до метки деионизованной водой.

2. Стабилизированные цитратом наночастицы золота, синтезированные по методу Фримена [15]: диаметр  $12 \pm 3$  нм, дзета-потенциал  $-44.1$  мВ, концентрация 14.4 нМ. НЧЗ использовали как в виде концентрированной (14.4 нМ), так и в виде разбавленной в 2, 5, 10, 50, 100 раз деионизованной водой суспензии.

**Модификация внутренней поверхности кварцевого капилляра.** Апробированные условия формирования ПДАДМАХ-покрытия обобщены в табл. 1. Жирным шрифтом выделены выбранные условия, которые применяли в дальнейшем.

**Условия проведения электрофоретических экспериментов.** Для проведения электрофоретических экспериментов использовали следующие буферные растворы: 0.2 М ацетатный буферный раствор (рН 2.0, 3.0, 5.6), 0.3 М фосфатный буферный раствор (рН 2.0, 4.0, 6.0, 8.0), 0.3 М боратный буферный раствор (рН 8.0, 10.0), 0.1 М цитратный буферный раствор с рН 4.6. Буферные растворы готовили в мерных колбах емк. 50 мл путем растворения точной навески соответствующей соли (ацетат натрия, дигидрофосфат натрия, борная кислота, лимонная кислота) в 40 мл деионизованной воды и доведения до требуемого

значения рН при помощи 0.1 М CH<sub>3</sub>COOH, 0.1 М H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, 0.1 М раствора NaOH и 0.1 М HCl соответственно. Далее полученные растворы доводили до метки деионизованной водой. Для использования в качестве ФЭ при проведении электрофоретических экспериментов буферные растворы разбавляли деионизованной водой в необходимое количество раз. Все буферные растворы непосредственно перед электрофоретическими экспериментами фильтровали через бумажный фильтр и центрифугировали (7000 об/мин) в течение 3 мин.

При анализе смесей карбоновых кислот использовали ФЭ, в состав которого входили: бензойная кислота (БК), диэтанолламин (ДЭА) и ЭДТА. ФЭ готовили путем взятия аликвот необходимого объема растворов 20 мМ бензойной кислоты, 200 мМ диэтанолламина и 10 мМ ЭДТА с последующим доведением деионизованной водой до объема 4 мл в пластиковых пробирках емк. 4 мл. При оптимизации условий варьировали концентрации каждого из компонентов ФЭ: ДЭА (9.0, 10.0, 11.0 мМ); ЭДТА (0.1, 0.5, 1.0 мМ), БК (5.0, 10.0, 15.0 мМ).

Условия электрофоретического разделения карбоновых кислот: гидродинамический ввод пробы (2 с × 30 мбар), косвенное фотометрическое детектирование при  $\lambda = 254$  нм,  $U = -20$  кВ, термостатирование капилляра при 20°C.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Для формирования стабильного трехслойного покрытия ПДАДМАХ-НЧЗ-ПДАДМАХ объединили свойства ПДАДМАХ и стабилизированных цитратом НЧЗ. Последовательно нанесенные на стенки кварцевого капилляра противоположно заряженные слои модификаторов образуют плотную структуру, обеспечивающую полную блокировку силанольных групп поверхности капилляра. При этом ожидали увеличения эффективности и селективности разделения заряженных соединений за счет высокой плотности функциональных групп полимеров и развитой поверхности наночастиц [15].

Ниже перечислены основные этапы исследования:

– Синтез и характеристика стабилизированных цитратом НЧЗ;

– Оптимизация условий формирования каждого из слоев модификаторов (первый слой – ПДАДМАХ, второй – НЧЗ, третий – ПДАДМАХ) (рис. 1а);

– Характеризация каждого из слоев по величине и направлению ЭОП, его стабильности и зависимости от рН фонового электролита, получение СЭМ-изображений внутренней поверхности капилляров;

– Анализ модельной смеси карбоновых кислот: оптимизация условий электрофоретического разделения, оценка влияния сформированного трехслойного покрытия на эффективность и селективность разделения аналитов.

Наночастицы золота, используемые в данной работе, синтезировали цитратным способом [15] и характеризовали методами ПЭМ и спектрофотометрии. Частота максимума поглощения синтезированных наночастиц коррелирует с их размером. Таким образом, используя УФ-спектроскопию можно оценить размер полученных НЧЗ. Спектр поглощения синтезированных НЧЗ приведен на рис. 1б. Полученные частицы имеют диаметр  $D = 12 \pm 3$  нм, что также подтверждали ПЭМ-изображениями НЧЗ (рис. 1а). Измеренный дзета-потенциал поверхности наночастиц составил  $-44.1$  мВ. Таким образом, использование положительно заряженного ПДАДМАХ в качестве связующего слоя необходимо для обеспечения сорбции НЧЗ на поверхности капилляра.

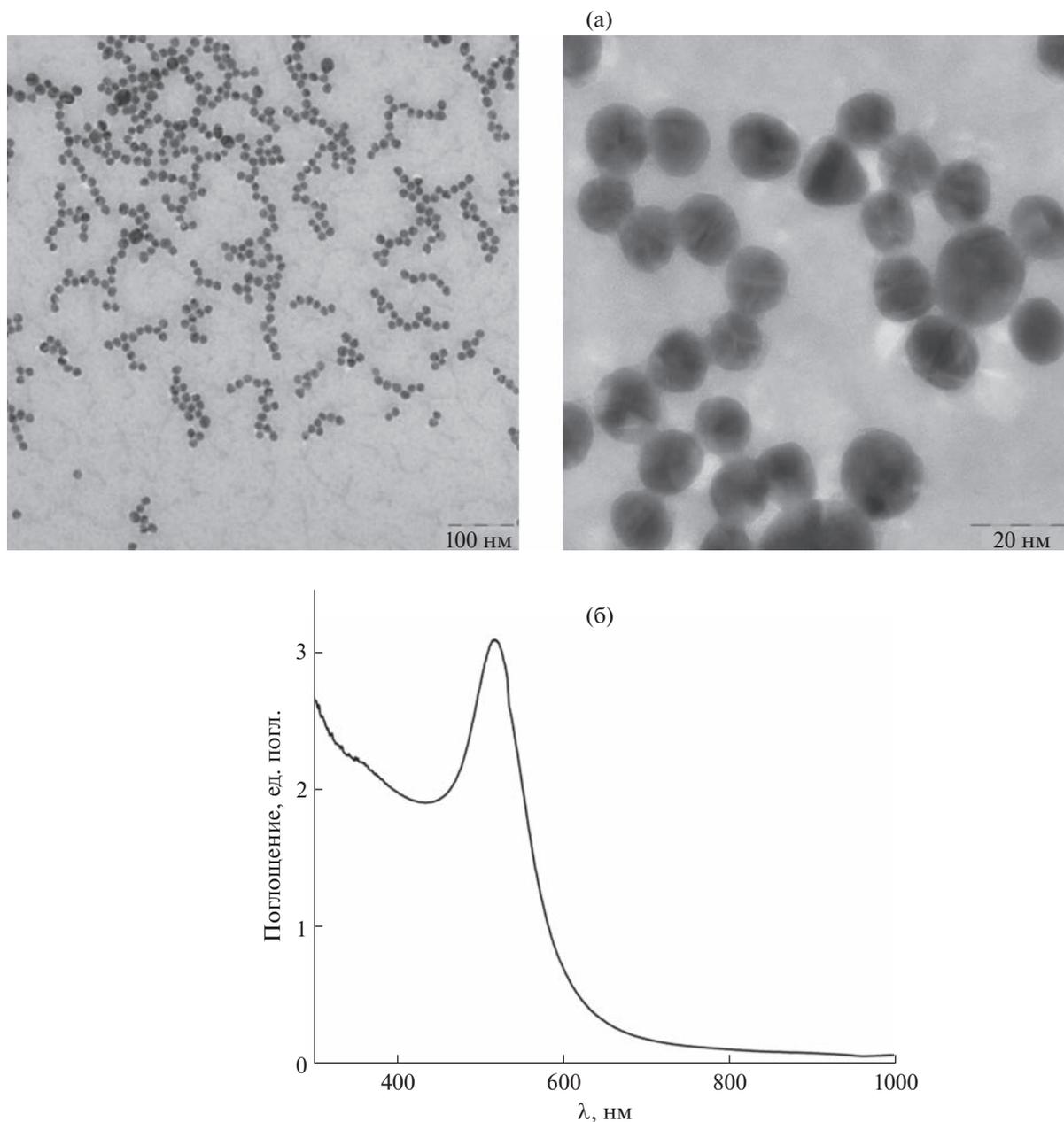
**Формирование трехслойного покрытия ПДАДМАХ-НЧЗ-ПДАДМАХ на внутренней поверхности кварцевого капилляра. Послойное нанесение модификаторов.** При создании многослойных покрытий стенок капилляра на основе наночастиц золота и полимера ПДАДМАХ необходимо подобрать условия формирования каждого из слоев. Для этого варьировали время промывки капилляра раствором модификатора, концентрацию мо-

дифицирующего раствора и схему предварительной подготовки капилляра (травления). Критериями, по которым оценивали формирование каждого слоя, являлись направление и скорость ЭОП ( $\mu_{\text{ЭОП}}$ ). Так, для первого и третьего слоев (ПДАДМАХ) ожидали обращение ЭОП, что связано с перезарядкой поверхности капилляра, в то время как для второго слоя должен наблюдаться нормальный ЭОП в силу отрицательного заряда стабилизированных цитратом НЧЗ (рис. 2а). Величина ЭОП позволяет судить о количестве заряженного модификатора, которое удалось привить к поверхности капилляра. Таким образом, условия формирования покрытия подбирали так, чтобы наблюдался максимальный ЭОП при той или иной полярности в зависимости от конкретного слоя модификатора. Получение СЭМ-изображений внутренней поверхности капилляра для каждого из слоев является независимым критерием формирования покрытия и позволяет оценить его равномерность, а также размер наночастиц на поверхности капилляра.

Для первого слоя ПДАДМАХ концентрацию 0.2 мас. % модифицирующего раствора выбрали на основе данных [7]. Найденное оптимальное время промывки капилляра модификатором, при котором наблюдали максимальный обращенный ЭОП (рис. 2б), составило 60 мин.

Основные этапы формирования первого слоя модификатора – поли(диаллилдиметиламмоний хлорида) – включали: травление капилляра; промывку 0.2%-ным раствором полимера в течение 60 мин; стабилизацию покрытия при 10 кВ в течение 10 мин (в 10 мМ фосфатном ФЭ с рН 2.5). Стабильность покрытия оценивали по внутрилабораторной воспроизводимости скорости ЭОП ( $\mu_{\text{ЭОП}}$ ) на модифицированных капиллярах в 10 мМ фосфатном ФЭ (рН 2.5). Повторяемость оценивали по критерию Стьюдента с учетом выбросов по Граббсу. Полученные характеристики:  $s_r$  (относительное стандартное отклонение) = 1.5%,  $n = 53$  (от анализа к анализу) и  $s_r = 3.8\%$ ,  $n = 6$  (от капилляра к капилляру). Результаты указывают на высокую стабильность покрытия при работе с кислотными буферными растворами.

Для оценки стабильности сформированного слоя ПДАДМАХ при различных значениях рН получили зависимость величины ЭОП от рН фоновых электролитов (рис. 2б). В диапазоне рН 2–6 величина ЭОП практически не зависит от рН, что указывает на формирование плотного слоя ПДАДМАХ, полностью покрывающего силанольные группы поверхности капилляра. При рН ФЭ больше 6 наблюдали значительное снижение скорости миграции обращенного ЭОП. Кроме того, после проведения анализов в щелочной среде показатели  $\mu_{\text{ЭОП}}$  в кислой среде уменьшались. Это

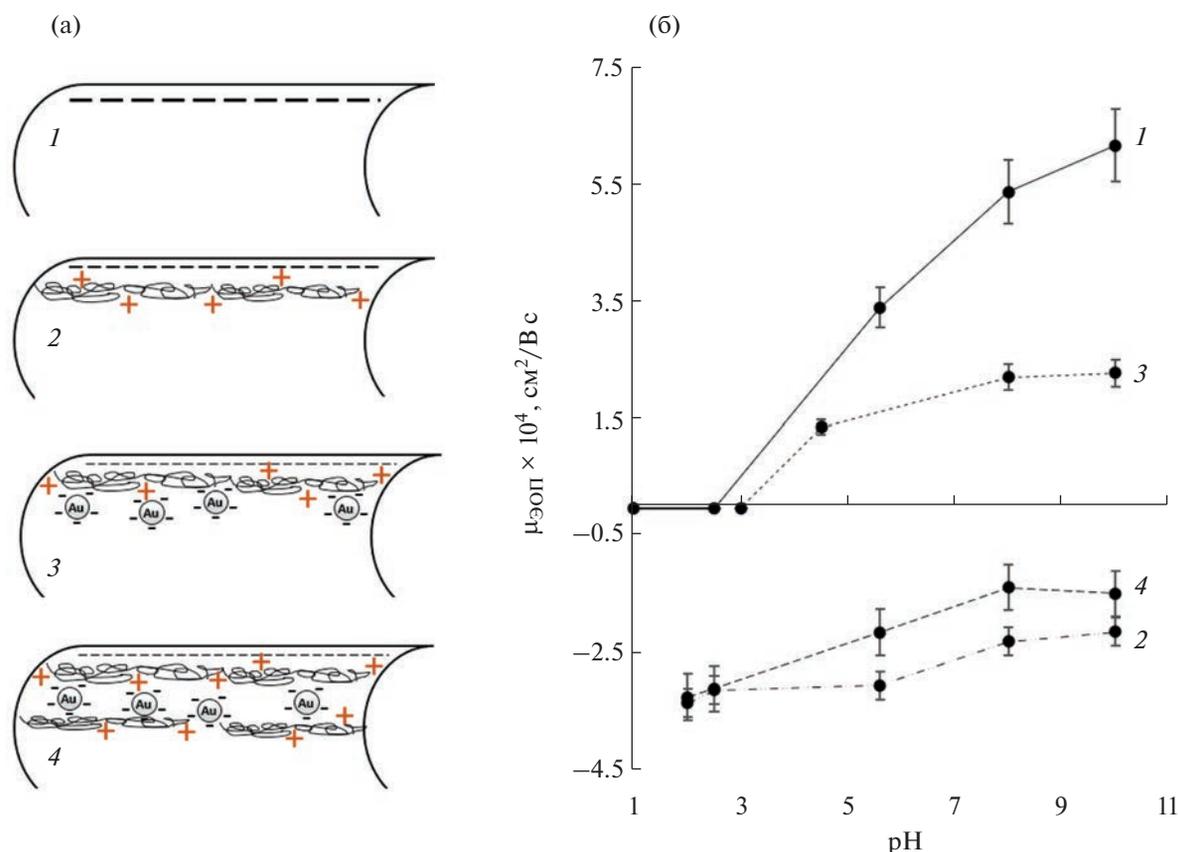


**Рис. 1.** (а): ПЭМ-изображения наночастиц золота; (б): спектр поглощения раствора синтезированных наночастиц золота.

свидетельствует о смывании покрытия с поверхности капилляра, что согласуется с данными [7].

С учетом результатов, полученных для первого слоя, продолжили модификацию капилляра — провели перезарядку стенок за счет нанесения стабилизированных цитратом НЧЗ. При оптимизации условий формирования покрытия варьировали время промывки капилляра (10, 20, 30, 60 и 70 мин) и концентрацию наночастиц в суспензии (0.14, 0.29, 0.58, 1.44, 2.88 нМ). Ход модификации контролировали путем измерения скорости уменьшающегося анодного ЭОП и генерируемо-

го в процессе модификации катодного ЭОП. При последовательной промывке капилляра суспензиями НЧЗ различной концентрации наблюдали замедление анодного ЭОП, однако обращения ЭОП данным способом добиться не удалось. Вероятно, последовательное увеличение концентрации модифицирующего раствора приводит к формированию неплотного слоя модификатора и к электростатическому отталкиванию между НЧЗ, уже адсорбированными на поверхности, и вводимыми в капилляр. Перезарядки поверхности и формирования катодного ЭОП удалось до-



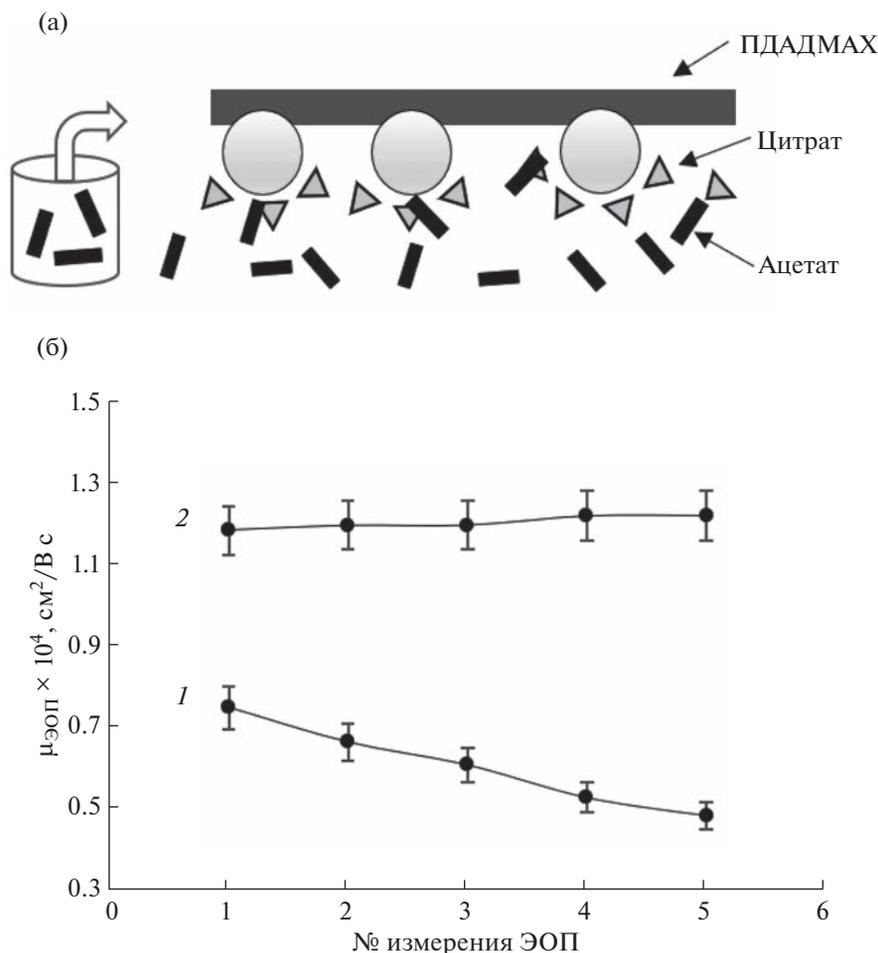
**Рис. 2.** (а): Схематические изображения внутренней поверхности капилляров: 1 – немодифицированного, 2 – модифицированного ПДАДМАХ, 3 – модифицированного ПДАДМАХ-НЧЗ, 4 – модифицированного ПДАДМАХ-НЧЗ-ПДАДМАХ. (б): Графики зависимости  $\mu_{\text{ЭОП}}$  от рН фонового электролита для капилляров. Условия: маркер – 0.05%-ный ДМФА, гидродинамический ввод пробы  $2 \text{ с} \times 30 \text{ мбар}$ ; +20 кВ/–20 кВ, 220 нм.

стичь при промывке капилляра сразу концентрированным раствором наночастиц (14.4 нМ). При этом максимальное насыщение поверхности наночастицами и наибольший ЭОП ( $\mu_{\text{ЭОП}} = 0.8 \times 10^{-4} \text{ см}^2/\text{В с}$ ) достигнуты при промывке капилляра неразбавленной суспензией НЧЗ в течение 1 ч.

Стабильность полученного двухслойного покрытия ПДАДМАХ-НЧЗ изучали при различных значениях рН ФЭ. На начальной стадии экспериментов обнаружили, что использование ацетатных буферных растворов приводит к постепенному замедлению катодного ЭОП (рис. 2б), что, вероятно, связано с заменой цитрат-анионов на ацетат-анионы в оболочке НЧЗ (рис. 3а). Для подтверждения этого предположения между анализами капилляр промывали цитратным буферным раствором в течение 5 мин, что обеспечило восстановление скорости ЭОП и его стабилизацию за счет восполнения слоя цитрат-анионов на поверхности НЧЗ (рис. 3б). В качестве дополнительного подтверждения данного предположения получили спектры поглощения НЧЗ в ацетатных буферных растворах с разной концентрации. Увеличение концентрации ацетата приводит к появ-

лению дополнительного максимума в спектре поглощения НЧЗ при длине волны 616 нм. Вероятно, частичная замена цитрат-ионов на ацетат-ионы в оболочке НЧЗ приводит к снижению дзета-потенциала поверхности наночастиц, что, в свою очередь, вызывает их агломерацию и появление нового максимума в длинноволновой области спектра поглощения. В целях сохранения воспроизводимости ЭОП и состояния покрытия дальнейшие анализы в кислой среде проводили с использованием цитратных буферных растворов.

На рис. 2 представлена зависимость  $\mu_{\text{ЭОП}}$  от рН ФЭ (цитратного с рН 4.5 и боратных с рН 8–10) для двухслойного покрытия. Скорость ЭОП для покрытий с внешним слоем стабилизированных цитратом НЧЗ при различных рН определяется в том числе и константами кислотности лимонной кислоты ( $pK_1 = 3.14$ ,  $pK_2 = 4.77$ ,  $pK_3 = 6.39$ ), и соответственно диссоциацией лимонной кислоты на поверхности НЧЗ. В кислой среде (рН 0–3) диссоциация лимонной кислоты подавлена, и, следовательно, покрытие нейтрально, ЭОП отсутствует. В диапазоне рН 8–10 все цитратные группы, покрывающие наночастицы золота, на-

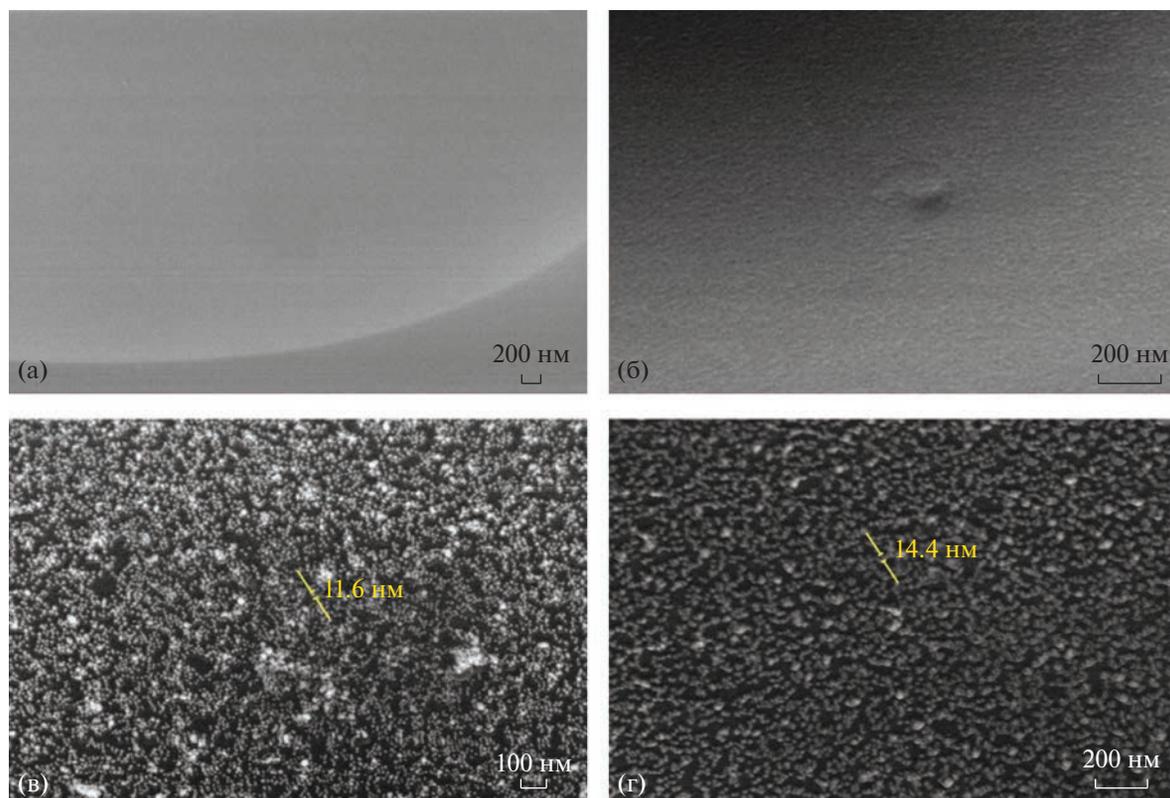


**Рис. 3.** (а): Схематическое изображение замены цитрат-иона на ацетат на поверхности НСЗ при промывке ПДАДМАХ-НСЗ-капилляра ацетатным буферным раствором. (б): График зависимости изменения  $\mu_{ЭОП}$ : 1 – при проведении серии анализов в ацетатном буферном растворе, 2 – при проведении серии анализов в цитратном буферном растворе с рН 4.6.

ходятся в диссоциированной форме. Покрытие стабильно во всем диапазоне исследованных рН ФЭ (2–10). Однако ограничением такого двухслойного покрытия является чувствительность к природе ФЭ за счет возможности частичной или полной замены лиганда (цитрата) на поверхности НСЗ. Это может приводить к нестабильности времен миграции аналитов или необходимости долгого промывания покрытия перед анализом для его стабилизации соответствующим ФЭ.

Финальный этап – получение трехслойного покрытия ПДАДМАХ-НСЗ-ПДАДМАХ. Формирование функционального слоя ПДАДМАХ на поверхности ПДАДМАХ-НСЗ-покрытия осуществляли путем промывки капилляра 0.2%-ным раствором полимера в течение 60 мин, аналогично первому слою ПДАДМАХ. На сформированном покрытии получили зависимость подвижности ЭОП от рН ФЭ: для рН 2–7 использовали фосфатные буферные растворы, а для рН 8–10 –

боратные (рис. 2б). В отличие от однослойного ПДАДМАХ-покрытия,  $\mu_{ЭОП}$  трехслойного покрытия уменьшается с увеличением рН фонового электролита во всей изучаемой области рН. Это указывает на формирование неплотного функционального слоя ПДАДМАХ, оставляющего доступной цитратную оболочку НСЗ, которая, в свою очередь, вносит вклад в изменение ЭОП при увеличении рН фонового электролита. Кроме того, трехслойные покрытия продемонстрировали большую стабильность по сравнению с однослойными при работе в щелочных средах: эффективность и селективность разделения аналитов, а также величина ЭОП оставались неизменными как в щелочной среде, так и при переходе обратно к кислотным буферным растворам. Это связано, в первую очередь, с многослойностью образованного покрытия, что способствует полному экранированию силанольных групп на поверхности капилляра и препятствует смыву модификаторов.



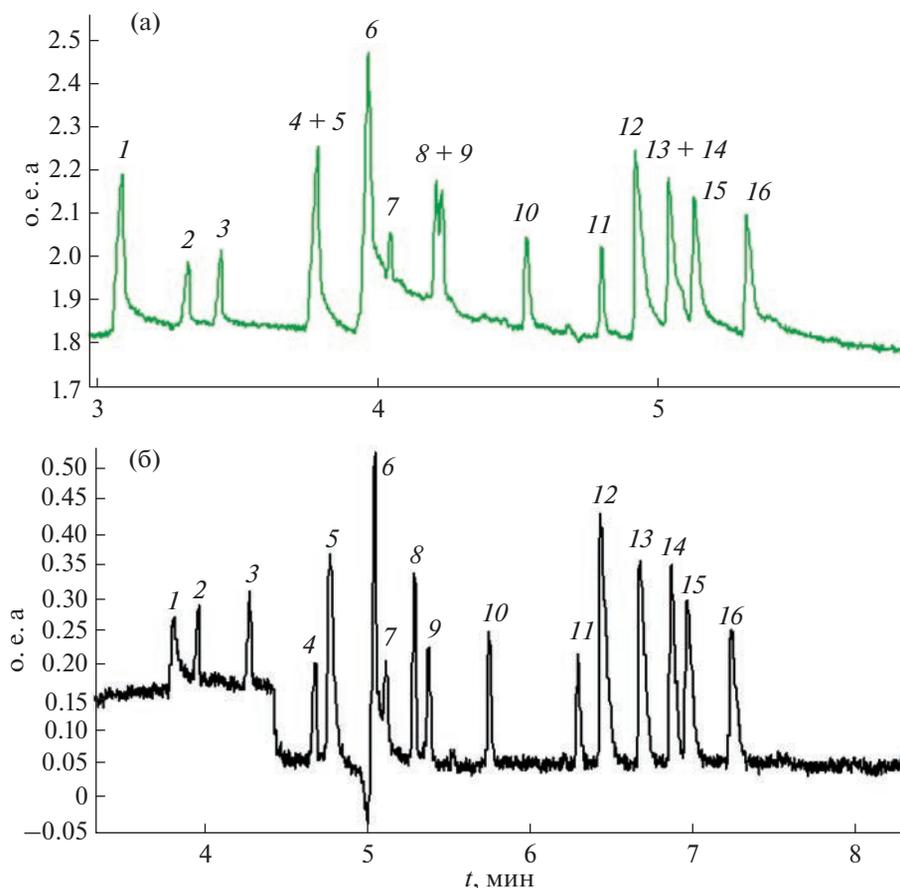
**Рис. 4.** СЭМ-изображения внутренней поверхности капилляров: (а) – немодифицированный, (б) – с однослойным покрытием на основе ПДАДМАХ, (в) – с двухслойным покрытием ПДАДМАХ-НЧЗ, (г) – с трехслойным покрытием ПДАДМАХ-НЧЗ-ПДАДМАХ. Прибор: Zeiss Merlin, изображение во вторичных электронах.

Стабильность двухслойного и трехслойного покрытий также оценивали по внутрилабораторной воспроизводимости  $\mu_{ЭОП}$  на модифицированных капиллярах в 10 мМ фосфатном ФЭ (рН 2.5) от анализа к анализу и от капилляра к капилляру. Для ПДАДМАХ-НЧЗ эти величины составили  $s_r = 4.8\%$ ,  $n = 15$  и  $s_r = 4.9\%$ ,  $n = 3$  соответственно. Для трехслойного ПДАДМАХ-НЧЗ-ПДАДМАХ  $s_r = 2.8\%$ ,  $n = 15$  и  $s_r = 3.8\%$ ,  $n = 3$  соответственно.

Все полученные покрытия охарактеризованы СЭМ-изображениями (рис. 4). Из рис. 4в видно наличие плотного, равномерного покрытия НЧЗ на внутренней поверхности капилляра. В среднем размер частиц на поверхности соответствует размеру НЧЗ, используемых для модификации ( $13 \pm 2$  нм). Также видны не крупные агломераты наночастиц, равномерно распределенных по модифицированной поверхности. После формирования третьего слоя ПДАДМАХ плотность покрытия, а также равномерность его распределения по поверхности не изменяются (рис. 4г). СЭМ-изображения капилляров послужили дополнительным независимым подтверждением факта наличия покрытий на стенках капилляра.

Таким образом, сформированные трехслойные покрытия ПДАДМАХ-НЧЗ-ПДАДМАХ наиболее стабильны по сравнению с одно- и двухслойными в широком диапазоне рН.

**Электрофоретическое разделение карбоновых кислот на однослойном покрытии ПДАДМАХ и трехслойном – ПДАДМАХ-НЧЗ-ПДАДМАХ.** Аналитические возможности трехслойного покрытия ПДАДМАХ-НЧЗ-ПДАДМАХ оценивали при анализе анионных аналитов – карбоновых кислот. Наличие положительно заряженного внешнего слоя модификатора обеспечивает направленный движению аналитов ЭОП и способствует сокращению продолжительности их определения, в то время как остаточные свободные НЧЗ на поверхности капилляра за счет специфических взаимодействий с аналитами могли бы способствовать увеличению селективности разделения аналитов. Состав фонового электролита для анализа подбирали на основе данных [16]. Оптимизировали концентрации основных компонентов ФЭ и выбрали следующий состав для анализа: 10 мМ ДЭА, 1 мМ ЭДТА и 10 мМ БК, где ДЭА способствует поддержанию постоянства рН, БК применяли в качестве поглощающей добавки, а ЭДТА улучшает форму пиков за счет связывания противоионов. На рис. 5 приведены электро-



**Рис. 5.** Электрофореграммы карбоновых кислот: (а) — однослойное ПДАДМАХ-покрытие, (б) — трехслойное ПДАДМАХ-НЧЗ-ПДАДМАХ-покрытие. Условия: ввод пробы  $2 \times 30$  мбар, косвенное детектирование  $-20$  кВ,  $254$  нм. Фоновый электролит:  $10$  мМ диэтанолламин,  $10$  мМ бензойная кислота,  $1$  мМ ЭДТА. Карбоновые кислоты ( $50$  мкг/мл): 1 — щавелевая, 2 — муравьиная, 3 — винная, 4 — яблочная, 5 — кетоглутаровая, 6 — лимонная, 7 — ацетоуксусная, 8 — янтарная, 9 — молочная, 10 — уксусная, 11 —  $\beta$ -гидроксимасляная, 12 — пропионовая, 13 — масляная, 14 — валериановая, 15 — изовалериановая, 16 — капроновая.

фореграммы смеси карбоновых кислот, полученные с использованием капилляров с однослойным ПДАДМАХ (рис. 5а) и трехслойным ПДАДМАХ-НЧЗ-ПДАДМАХ покрытиями (рис. 5б). Видно, что лучшая селективность разделения аналитов в парах яблочная/кетоглутаровая, янтарная/молочная, масляная/валериановая кислоты достигается именно при использовании трехслойных покрытий с НЧЗ (табл. 2). Для всех 16 компонентов смеси достигнуто разделение, в то время как для однослойного ПДАДМАХ-покрытия удалось детектировать только 13 пиков аналитов. Уширение пика щавелевой кислоты, вероятно, происходит также по причине взаимодействия с НЧЗ поверхности капилляра. Предположительно, основной механизм взаимодействия аналитов и НЧЗ — динамический обмен между цитрат-анионами поверхности НЧЗ и аналитами.

Таким образом, сформированные покрытия могут быть рекомендованы для селективного электрофоретического определения анионных

аналитов, поскольку они быстро и воспроизводимо формируются; обладают высокой стабильностью в широком диапазоне рН, не поглощают свет в УФ-области спектра и, следовательно, не снижают чувствительности метода КЭ.

\*\*\*

Разработанные трехслойные физически адсорбированные покрытия стенок кварцевого капилляра на основе стабилизированных цитратом наночастиц золота совместно с поли(диаллилдиметиламмоний хлоридом) характеризуются высокой стабильностью в диапазоне рН 2–10. Это выгодно отличает их от монослойного покрытия, нестабильного в щелочных средах (рабочий диапазон рН 2–8). СЭМ-изображения подтвердили наличие плотного равномерного слоя НЧЗ на внутренней поверхности капилляров. Сочетание свойств НЧЗ и положительно заряженного ПДАДМАХ в сформированных трехслойных по-

**Таблица 2.** Значения эффективности ( $N$ , т.т./м)\* и селективности ( $\alpha$ )\*\* разделения карбоновых кислот, полученных на ПДАДМАХ- и ПДАДМАХ-НЧЗ-ПДАДМАХ-модифицированных капиллярах

Аналит	$N \times 10^3$ , т.т./м		$\alpha$	
	ПДАДМАХ	ПДАДМАХ-НЧЗ- ПДАДМАХ	ПДАДМАХ	ПДАДМАХ- НЧЗ-ПДАДМАХ
Щавелевая	135	14	1.08	1.03
Муравьиная	400	567	1.04	1.08
Винная	429	337	1.10	1.09
Яблочная		403		1.02
Кетоглутаровая	265	187	1.05	1.06
Лимонная	291	760	1.02	1.01
Ацетоуксусная	1647	945	1.04	1.03
Янтарная		835		1.02
Молочная	178	726	1.08	1.07
Уксусная	919	609	1.06	1.10
$\beta$ -Гидроксимасляная	1305	730	1.03	1.03
Пропионовая	243	99	1.02	1.03
Масляная		258		1.03
Валериановая	409	322	1.02	1.01
Изовалериановая	487	241	1.04	1.04
Капроновая	523	241	—	—

\*  $\alpha = \mu_2/\mu_1$ , где  $\mu_2$  и  $\mu_1$  – электрофоретические подвижности наиболее и наименее удерживаемого компонента соответственно. \*  $N = 16 \times (t/w)$ , где  $t$  – время удерживания компонента смеси,  $w$  – ширина пика у основания.

крытиях привело к увеличению селективности разделения карбоновых кислот. ПДАДМАХ в качестве связующего и функционального слоя способствует лучшей сорбции НЧЗ на поверхности кварца и формированию обращенного ЭОП для сокращения продолжительности анализа анионных аналитов. Присутствие НЧЗ в сформированном покрытии обеспечило полное разделение смеси 16 карбоновых кислот, предположительно, за счет динамического обмена между цитрат-анионами поверхности НЧЗ и аналитами.

Авторы выражают благодарность ресурсному центру “Методы анализа состава вещества” за возможность проведения исследований методом капиллярного электрофореза и Междисциплинарному ресурсному центру по направлению “Нанотехнологии” (Научный парк СПбГУ) за выполнение исследований методом сканирующей и просвечивающей электронной микроскопии. Эксперименты проведены с использованием инфраструктуры СПбГУ (кафедра органической химии, лаборатория плазмонно-усиленной спектроскопии и биоимиджинга).

Исследование выполнено при поддержке гранта Российского научного фонда № 21-73-00211, <https://rscf.ru/project/21-73-00211>.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Карцова Л.А., Makeeva Д.В., Бессонова Е.А. Современное состояние метода капиллярного электрофореза // Журн. аналит. химии. 2020. Т. 12. № 75. С. 1059.
2. Kartsova L.A., Makeeva D.V., Davankov V.A. Capillary electrophoresis as a powerful tool for the analyses of bacterial samples // Trends Anal. Chem. 2019. V. 120. Article 115656. <https://doi.org/10.1016/j.trac.2019.115656>
3. Ban E., Yoo Y.S., Song E.J. Analysis and application of nanoparticles in capillary electrophoresis // Talanta. 2015. V. 141. P. 15. <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2015.03.020>
4. Zhang Z., Yan B., Liu K., Liao Y., Liu H. CE-MS analysis of heroin and its basic impurities using a charged polymer-protected gold nanoparticle-coated capillary // Electrophoresis. 2009. V. 30. P. 379. <https://doi.org/10.1002/elps.200800069>
5. Hamer M., Yone A., Rezzano I. Gold nanoparticle-coated capillaries for protein and peptide analysis on open-tubular capillary electrochromatography // Electrophoresis. 2021. V. 33. P. 334. <https://doi.org/10.1002/elps.201100297>
6. Kang H., Buchman J.T., Rodriguez R.S., Ring H.L., He J., Bantz K.C., Haynes C.L. Stabilization of silver and gold nanoparticles: preservation and improvement of plasmonic functionalities // Chem. Rev. 2019. V. 119. № 1. P. 664. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.8b00341>

7. *Neiman B., Grushka E., Lev O.* Use of gold nanoparticles to enhance capillary electrophoresis // *Anal. Chem.* 2001. V. 73. P. 5220.  
<https://doi.org/10.1021/ac0104375>
8. *Yu C.J., Su C.L., Tseng W.L.* Separation of acidic and basic proteins by nanoparticle-filled capillary electrophoresis // *Anal. Chem.* 2006. V. 78. P. 8004.  
<https://doi.org/10.1021/ac061059c>
9. *Subramaniam V., Griffith L., Haes A.J.* Varying nanoparticle pseudostationary phase plug length during capillary electrophoresis // *Analyst.* 2011. V. 136. P. 3469.  
<https://doi.org/10.1039/C1AN15185A>
10. *Qu Q., Liu D., Mangelings D., Yang C., Hu X.* Permanent gold nanoparticle coatings on polyelectrolyte multilayer modified capillaries for open-tubular capillary electrochromatography // *J. Chromatogr. A.* 2010. V. 1217. P. 6588.  
<https://doi.org/10.1016/j.chroma.2010.08.057>
11. *Robb C.S.* Applications of physically adsorbed polymer coatings in capillary electrophoresis // *J. Liq. Chromatogr. Relat. Technol.* 2007. V. 30. № 5. P. 729.  
<https://doi.org/10.1080/10826070701191029>
12. *Morrison D.J., Preston T.* Formation of short chain fatty acids by the gut microbiota and their impact on human metabolism // *Gut Microbes.* 2016. V. 7. P. 189.  
<https://doi.org/10.1080/19490976.2015.1134082>
13. *Zhang Q., Niu Y., Lyu W., Yu M.* Formic acid up-regulates vascular tension through nitric oxide-cGMP signaling pathway // *Chem. Biol. Interact.* 2019. V. 309. Article 108710.  
<https://doi.org/10.1016/j.cbi.2019.06.023>
14. *Galland L.* The gut microbiome and the brain // *J. Med. Food.* 2014. V. 17. P. 1261.  
<https://doi.org/10.1089/jmf.2014.7000>
15. *Frens G.* Controlled nucleation for the regulation of the particle size in monodisperse gold suspensions // *Nat. Phys. Sci.* 1973. V. 241. P. 20.
16. *Polikarpova D., Makeeva D., Kartsova L., Dolgonosov A., Kolotilina N.* Nano-sized anion-exchangers as a stationary phase in capillary electrochromatography for separation and on-line concentration of carboxylic acids // *Talanta.* 2018. V. 188. P. 744.  
<https://doi.org/10.1016/j.talanta.2018.05.094>

УДК 543.253:541.128.13

## ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОЕ ИНЖЕКЦИОННОЕ АМПЕРОМЕТРИЧЕСКОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ ГЛЮКОЗЫ В СЛЮНЕ НА ПЛАНАРНОМ ЭЛЕКТРОДЕ, МОДИФИЦИРОВАННОМ БИНАРНОЙ СИСТЕМОЙ ЗОЛОТО–КОБАЛЬТ

© 2023 г. Л. Г. Шайдарова<sup>а</sup>, \*, И. А. Челнокова<sup>а</sup>, И. А. Гафиатова<sup>а</sup>,  
А. В. Гедмина<sup>а</sup>, Г. К. Будников<sup>а</sup>

<sup>а</sup>Казанский Федеральный университет, Химический институт им. А.М. Бутлерова  
ул. Кремлевская, 18, Казань, 420008 Россия

\*E-mail: [larisashaidarova@mail.ru](mailto:larisashaidarova@mail.ru)

Поступила в редакцию 10.06.2022 г.

После доработки 19.09.2022 г.

Принята к публикации 19.09.2022 г.

Установлена каталитическая активность электроосажденных на поверхности планарных углеродных электродов частиц золота, кобальта и бинарной системы золото–кобальт при окислении глюкозы в нейтральной среде. Амперометрический отклик планарного электрода, модифицированного бинарной системой золото–кобальт, использовали в качестве аналитического сигнала при определении глюкозы в последовательной инъекционной системе. Линейная логарифмическая зависимость тока от концентрации глюкозы наблюдается в диапазоне от  $5 \times 10^{-8}$  до  $5 \times 10^{-2}$  М. Использование планарного электрода, модифицированного бинарной системой золото–кобальт, в качестве амперометрического детектора в последовательной инъекционной системе позволяет проводить селективное определение глюкозы в слюне в диапазоне концентраций, используемом для медицинской диагностики заболеваний.

**Ключевые слова:** химически модифицированные электроды, планарный электрод, частицы кобальта и золота, бинарная система золото–кобальт, электроокисление глюкозы, последовательный инъекционный анализ, амперометрический детектор.

DOI: 10.31857/S004445022303012X, EDN: FUUDHQ

Для клинической диагностики диабета огромное значение имеет надежное определение уровня глюкозы в крови [1]. Традиционно концентрацию глюкозы в биологических жидкостях контролируют ферментными методами [2, 3]. Однако данные методы, несмотря на присущую им высокую селективность, ограничены сложными процедурами очистки и иммобилизации ферментов, их нестабильностью, а также низкой чувствительностью и высокой стоимостью.

Помимо ферментных методов определения глюкозы существуют титриметрические [4], спектральные [4–6] и хроматографические [4, 7, 8] методы. Титриметрические методы отличаются недостаточной чувствительностью и селективностью и чаще всего используются для определения общего содержания углеводов. Применение спектральных и хроматографических методов зачастую ограничивается длительностью определения и высокой стоимостью оборудования.

Создание новых экспрессных, неферментных, неинвазивных методов определения глюкозы, обладающих повышенной стабильностью и селективностью, представляет несомненный интерес. Перспективным является метод, основанный на сочетании последовательного инъекционного анализа (**ПослИА**) с амперометрическим детектором на основе химически модифицированных электродов (**ХМЭ**) с электрокаталитическими свойствами, который позволяет проводить высокочувствительное, селективное и экспрессное определение веществ [9, 10].

В настоящей работе изучена возможность определения глюкозы в последовательной инъекционной системе (**ПослИ-системе**) с амперометрическим детектором на основе планарного электрода (**ПЭ**), модифицированного бинарной системой золото–кобальт (**Au-Co-ПЭ**), в слюне.

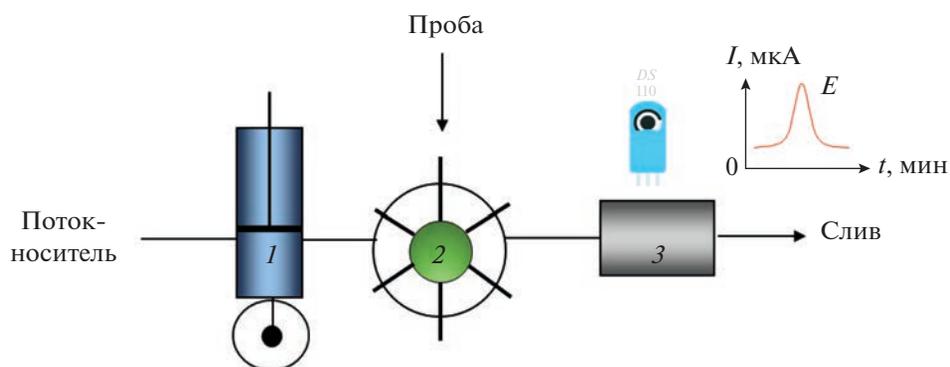


Рис. 1. Схема последовательной инъекционной системы: 1 – шприцевой насос, 2 – многоходовый кран, 3 – детектор.

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Циклические вольтамперограммы и хронамперограммы регистрировали с помощью бипотенциостата  $\mu$ STAT400 (DropSens, Испания). Использовали углеродные ПЭ фирмы “DropSens” (Испания). Поверхность рабочих углеродных электродов модифицировали электроосажденными частицами золота, кобальта и бинарной системой золото–кобальт. Электроосаждение частиц золота проводили из раствора, содержащего  $\text{HAuCl}_4$  х. ч. фирмы “Aldrich” (США) на фоне  $0.01 \text{ M H}_2\text{SO}_4$ . Электролитический осадок кобальта на поверхности рабочих электродов ПЭ получали методом потенциостатического электролиза из раствора, содержащего хлорид кобальта ( $\text{CoCl}_2 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ ) х. ч. фирмы “Aldrich” (США) на фоне  $0.1 \text{ M KNO}_3$ . Электроосаждение бинарной системы золото–кобальт проводили путем последовательного электролиза: сначала на поверхность ПЭ осаждали частицы золота, а затем кобальта. Оксо-, гидроксоформы золота и кобальта генерировали на поверхности осадка металла электрохимически в результате многократного сканирования потенциала в нейтральной среде.

Последовательная инъекционная система включала шприцевой насос, многоходовый кран и бипотенциостат DropSens  $\mu$ STAT400 с проточной электрохимической ячейкой типа “wall-jet” с модифицированным ПЭ (рис. 1).

Использовали раствор, содержащий глюкозу х. ч. фирмы “Aldrich” (США). Фоновым электролитом в статических условиях и потоком-носителем в проточной системе служил фосфатный буферный раствор с  $\text{pH } 6.9$  (ФБ).

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Известно, что глюкоза окисляется на металлических электродах. Равновесия в водных растворах глюкозы и общая схема электрохимических реакций [11] представлены ниже (схема 1).

В растворе подавляющая часть глюкозы присутствует в форме циклического полуацетала ( $\alpha$ - и  $\beta$ -формы), а менее 1% молекул глюкозы находится в ациклической таутомерной форме ( $\gamma$ -форма) [11], которая и определяет окислительные свойства глюкозы.  $\gamma$ -Глюкоза напрямую окисляется до глюконовой кислоты,  $\alpha$ - и  $\beta$ -глюкоза после депротонирования и переноса двух электронов превращается в глюконолактон, который в результате гидролиза превращается в глюконовую кислоту. Таким образом, независимо от химической формы глюкозы конечным продуктом ее окисления является глюконовая кислота.

Установлено, что глюкоза на немодифицированном ПЭ в нейтральной среде не окисляется. Для ускорения электроокисления глюкозы используют различные медиаторные системы, такие как мелкодисперсные осадки переходных (Co, Ni, Cu) и благородных металлов (Au, Pt), а также комплексы на их основе [11–13]. В настоящей работе сопоставлена каталитическая активность золота, кобальта и бинарной системы на их основе, электроосажденных на поверхности рабочего электрода ПЭ, при окислении глюкозы с целью создания ферментных сенсоров.

При анодной поляризации ПЭ, модифицированного частицами золота (Au-ПЭ), в ФБ происходит окисление частиц золота с формированием оксо-, гидроксоформ Au(III), при этом на анодной ветви вольтамперограммы наблюдаются три максимума тока в области потенциалов от  $0.2$  до  $1.0 \text{ V}$  [14] (рис. 2, кривая  $I$ ).

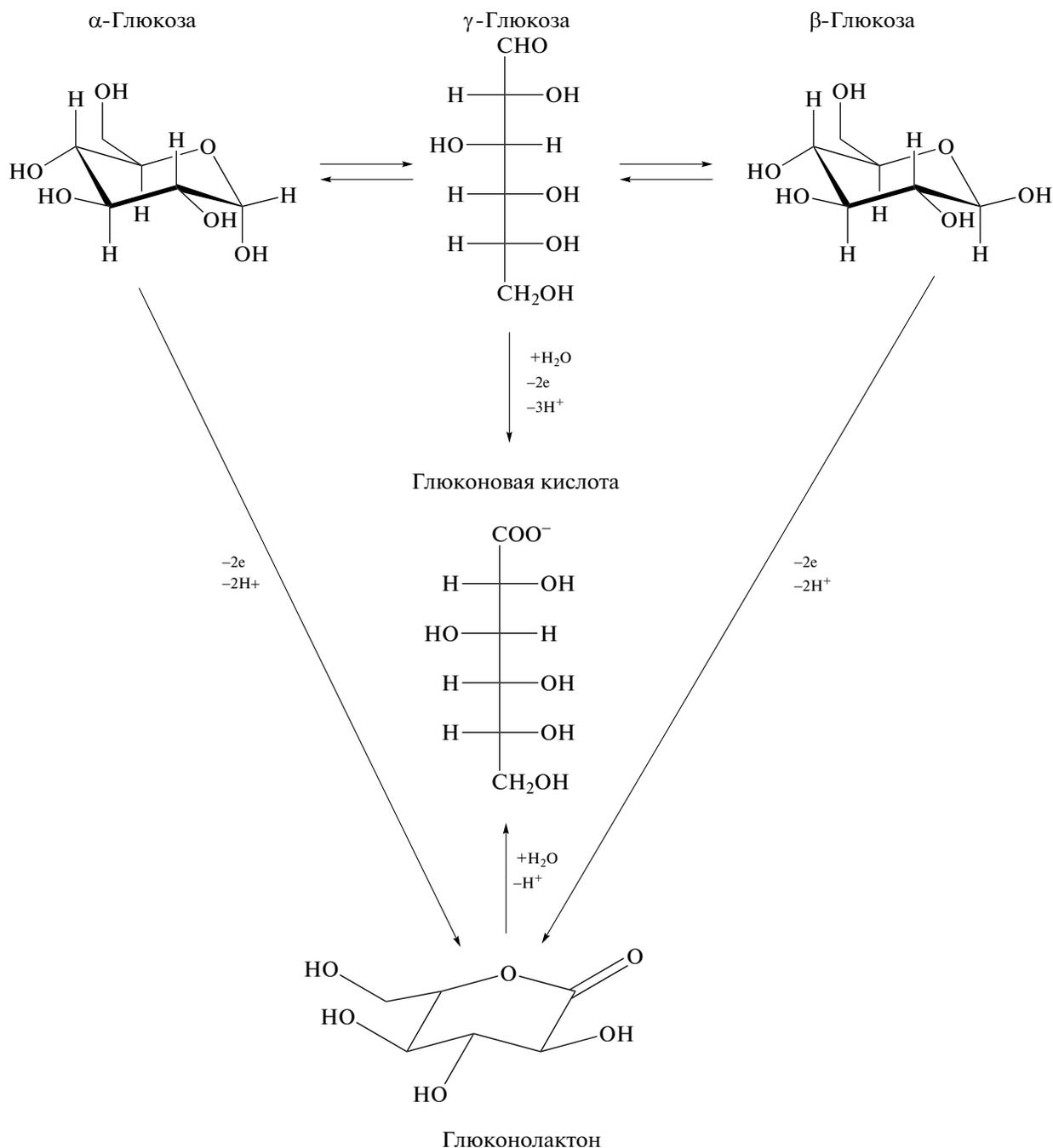


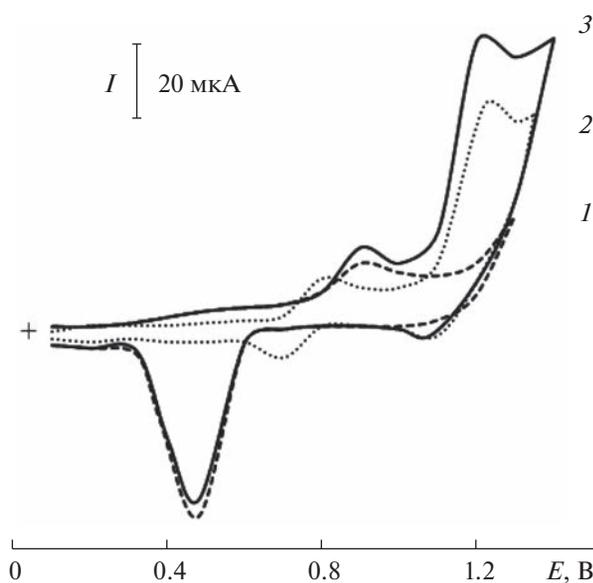
Схема 1. Равновесия в растворе глюкозы.

При анодной поляризации ПЭ, модифицированного частицами кобальта (Со-ПЭ), в ФБ происходит окисление частиц кобальта с формированием оксо-, гидроксоформ Со(II) и Со(III), при этом на анодной ветви вольтамперограммы наблюдаются два максимума тока в области потенциалов от 0.60 до 1.30 В [15] (рис. 2, кривая 2).

На анодной ветви вольтамперограммы, полученной на электроде Au-Со-ПЭ, наблюдается нескольких максимумов тока. При этом проявляются индивидуальные свойства отдельного металла

системы или имеет место аддитивный эффект (рис. 2, кривая 3).

Сопоставлены вольт-амперные характеристики электроокисления глюкозы на рассматриваемых модифицированных электродах. На рис. 3 приведены вольтамперограммы окисления глюкозы, полученные на ХМЭ (рис. 3а), и зависимости величины тока от концентрации глюкозы (рис. 3б). При окислении глюкозы на электроде Au-ПЭ (рис. 3а, кривая 1) наблюдаются два максимума тока при  $E$  0.20 и 0.40 В. Величина тока

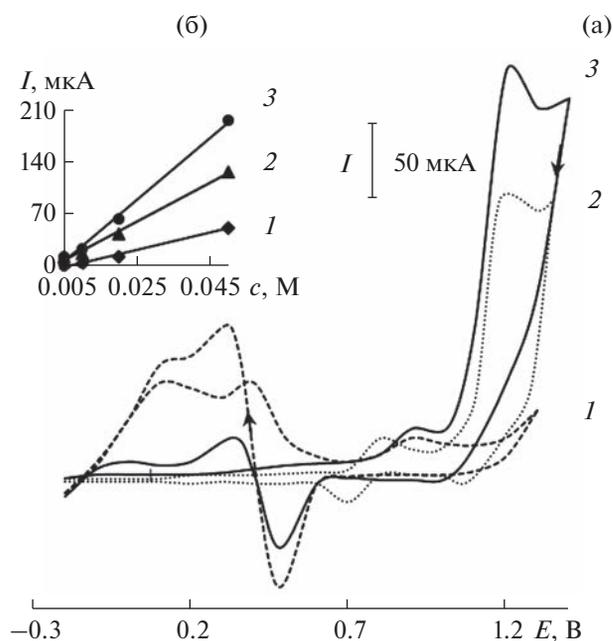


**Рис. 2.** Вольтамперограммы, полученные на планарных электродах, модифицированных частицами золота (1), кобальта (2), бинарной системы золото–кобальт (3), на фоне фосфатного буферного раствора с рН 6.9.

пика линейно зависит от концентрации глюкозы (рис. 3б, кривая 1). Каталитический эффект, рассчитанный как отношение каталитического тока окисления глюкозы на ХМЭ к току окисления модификатора, равен 25.0 и 12.5. При окислении глюкозы на электроде Со-ПЭ (рис. 3а, кривая 2) наблюдаемый максимум тока при  $E$  1.20 В линейно зависит от концентрации субстрата (рис. 3б, кривая 2); каталитический эффект равен 1.8. Однако при уменьшении концентрации глюкозы, например от  $5 \times 10^{-2}$  до  $1 \times 10^{-3}$  М, прирост тока в присутствии субстрата нивелируется (анодная ветвь вольтамперограммы окисления глюкозы повторяет фоновую кривую). Поэтому при использовании электрода Со-ПЭ возможно определить не более  $1 \times 10^{-3}$  М глюкозы.

**Таблица 1.** Вольт-амперные характеристики окисления глюкозы ( $c = 5 \times 10^{-2}$  М) на планарных электродах, модифицированных частицами золота, кобальта и бинарной системы золото–кобальт, на фоне фосфатного буферного раствора с рН 6.9

Электрод	$E_{\text{МОД}}, \text{В}$	$E_{\text{КАТ}}, \text{В}$	$I_{\text{КАТ}}, \text{мкА}$
Au-ПЭ	0.20	0.20	55
Со-ПЭ	1.20	1.20	140
Au-Со-ПЭ	1.25	1.25	210



**Рис. 3.** Вольтамперограммы, полученные в присутствии глюкозы ( $c = 5 \times 10^{-2}$  М) (а) и зависимости тока пика окисления глюкозы от концентрации (б) на планарном электроде, модифицированном частицами золота (1), кобальта (2), бинарной системы золото–кобальт (3), на фоне фосфатного буферного раствора с рН 6.9.

При окислении глюкозы на Au-Со-ПЭ наблюдается максимум тока при  $E_{\text{п}}$  1.25 В. Величина тока окисления глюкозы на этом ХМЭ линейно зависит от ее концентрации. Каталитический эффект равен 3.5. По сравнению с электродами Со-ПЭ и Au-ПЭ на электроде Au-Со-ПЭ каталитические свойства модификатора проявляется в большей степени, что отражается в увеличении каталитического тока (рис 3а, табл. 1) и в более широком диапазоне линейной зависимости тока от концентрации глюкозы: от  $5 \times 10^{-6}$  М до  $5 \times 10^{-2}$  М (рис. 3б, табл. 2).

Следует отдельно остановиться на оригинальной форме катодной ветви циклических вольтамперограмм, полученных на модифицированных электродах (рис. 3), на которых наблюдается рост анодного тока после пика восстановления поверхностного оксида металла. Величина тока зависит от концентрации глюкозы, поэтому можно предположить, что в этой области происходит также окисление глюкозы на электрогенерированных частицах металла-модификатора.

Причины аномальной формы катодной ветви циклической вольтамперограммы окисления глюкозы изложены в статье [16], где отмечен эффект уменьшения количества поверхностных оксидов на всех благородных металлах в присутствии больших концентраций углевода при развертке по-

**Таблица 2.** Аналитические характеристики определения глюкозы на планарном электроде, модифицированном частицами бинарной системы золото–кобальт, на фоне фосфатного буферного раствора с pH 6.9

Метод	Диапазон концентраций, М	Уравнение регрессии $\lg I (\text{мкА}) = a + b \lg c (\text{М})$		R
		$a \pm \Delta a$	$(b \pm \Delta b) \times 10$	
Вольтамперометрия	$5 \times 10^{-6} - 5 \times 10^{-2}$	$2.2 \pm 0.1$	$2.4 \pm 0.2$	0.998
Амперометрия в условиях ПослИА	$5 \times 10^{-8} - 5 \times 10^{-2}$	$2.6 \pm 0.1$	$2.2 \pm 0.1$	0.999

тенциала к его положительным значениям вплоть до начала выделения кислорода. Этот эффект отражается на величине пика, отвечающего десорбции оксида металла при обратной развертке потенциала. Потенциал начала выделения кислорода заметно сдвигается в сторону более положительных значений. В литературе приведены доказательства того, что при электроокислении глюкозы происходит адсорбция атомов водорода и их последующее окисление при более положительных потенциалах. При этом подавляется рост оксидов на благородных металлах, в результате чего, пик, отвечающий десорбции оксида металла, уменьшается. Кроме того, предполагают, что в этом случае субстрат окисляется с помощью поверхностных оксидов, которые таким образом расходуются. Поскольку полная десорбция оксида заканчивается раньше при обратном ходе развертки потенциала, и поверхность электрода очищается еще в области весьма положительных потенциалов, возникает аномальный скачок тока в анодной области, который свидетельствует об окислении глюкозы [16].

Каталитический отклик электрода Au-Co-ПЭ использовали в качестве аналитического сигнала при амперометрическом определении глюкозы в ПослИ-системе (рис. 1).

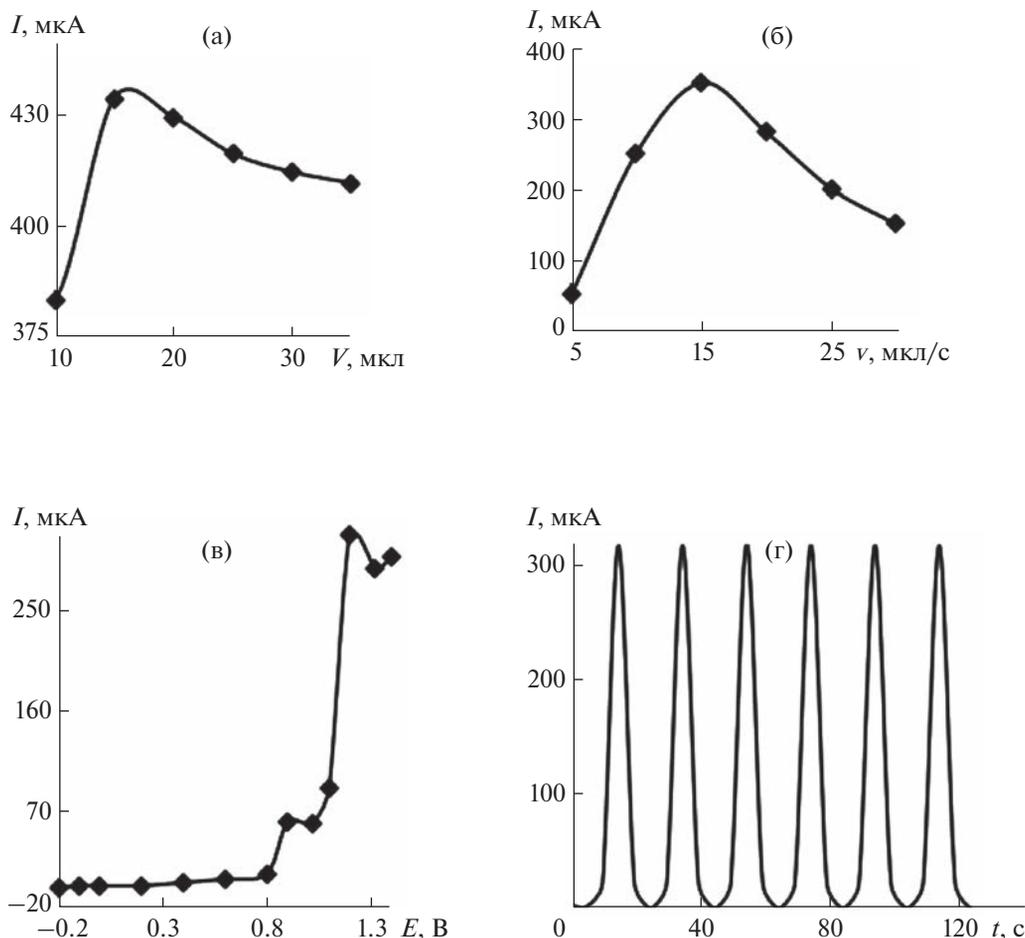
Оценили влияние условий регистрации аналитического сигнала на его величину. На основании полученных зависимостей тока от объема инжестируемой пробы ( $V$ ), скорости потока ( $u$ ) и налагаемого потенциала ( $E$ ) (рис. 4а–4в) выбраны рабочие условия амперометрического определения глюкозы на электроде Au-Co-ПЭ в условиях ПослИА ( $V = 15$  мкл,  $u = 50$  мкл/с и  $E = 1.15$  В) при использовании в качестве потока-носителя ФБ. В этих условиях получали зависимость аналитического сигнала от концентрации глюкозы. Интервал линейности логарифмической зависимости каталитического тока от концентрации глюкозы и уравнение регрессии для этой зависимости приведены в табл. 2. Проведение анализа в ПослИ-системе по сравнению со статическими условиями позволяет снизить нижнюю границу определяемых содержаний глюкозы на два порядка.

При непрерывной эксплуатации электрода Au-Co-ПЭ в проточной системе электрокаталитический отклик хорошо воспроизводим (рис. 4г). Относительное стандартное отклонение ( $s_r$ ) не превышает 2.0% во всем диапазоне исследуемых концентраций при  $n = 10$ . Расчетная производительность составляет 180 проб/ч.

В связи с необходимостью диагностирования сахарного диабета и подбора оптимальных доз лекарственных препаратов рассмотрена возможность анализа биологических жидкостей на содержание глюкозы. В качестве объекта анализа выбрали слюну. Известно, что уровень глюкозы в слюне прямо коррелирует с ее содержанием в крови, но ее концентрации в слюне на два порядка ниже. Тем не менее дополнительную пробоподготовку при определении глюкозы в слюне не проводили. Методика эксперимента заключается в следующем: пробу слюны вводят через инжектор в ПослИ-систему, в которой происходит разбавление исследуемого образца потоком-носителем, в качестве которого использовали ФБ (коэффициент дисперсии равен 2.5), при достижении фронтом аналита амперометрического детектора регистрируется аналитический сигнал в форме пика при фиксированном потенциале (рис. 1).

Установлено, что присутствие матричных компонентов, таких как креатинин, холестерин, мочева, молочная, пировиноградная кислоты, не мешает определению глюкозы, поскольку они не окисляются в рассматриваемых условиях. В присутствии этих соединений наблюдается хорошая сходимость результатов определения глюкозы ( $s_r < 5\%$ ).

Правильность способа оценивали методом введено–найдено. Для этого в исследуемый раствор слюны добавляли фиксированную aliquоту стандартного раствора глюкозы, далее приготовленный раствор также инжестировали в проточную систему. Результаты определения глюкозы в слюне в присутствии стандартных aliquот представлены в табл. 3. Полученные значения показателей правильности (ПП) лежат в диапазоне 97–98%, что указывает на отсутствие систематической погрешности.



**Рис. 4.** Зависимость тока окисления глюкозы ( $c = 5 \times 10^{-2}$  М) на планарном электроде с электроосажденной бинарной системой золото–кобальт на фоне фосфатного буферного раствора с рН 6.9 от объема инжестируемой пробы (а), скорости потока (б), накладываемого потенциала (в) и от количества воспроизведений (г) в последовательной инъекционной системе.

\*\*\*

Использование каталитического отклика электрода Au-Co-ПЭ для последовательного инъекционного амперометрического определения

глюкозы способствует повышению чувствительности, селективности, воспроизводимости, а также экспрессности и производительности анализа. Разработанный способ определения глюкозы

**Таблица 3.** Результаты последовательного инъекционного амперометрического определения глюкозы в слюне на планарном электроде, модифицированном частицами бинарной системы золото–кобальт ( $n = 3$ ,  $P = 0.95$ ,  $t_{\text{табл}} = 4.3$ )

Образец	Введено, М	Расчет, М	Найдено*, М	ПП, %
№ 1	—	—	$(1.50 \pm 0.02) \times 10^{-4}$	—
	0.20	1.70	$(1.65 \pm 0.05) \times 10^{-4}$	97
№ 2	—	—	$(0.90 \pm 0.04) \times 10^{-4}$	—
	0.25	1.15	$(1.12 \pm 0.03) \times 10^{-4}$	97
№ 3	—	—	$(2.00 \pm 0.05) \times 10^{-4}$	—
	0.30	2.30	$(2.25 \pm 0.04) \times 10^{-4}$	98

\* Норма (для здорового человека):  $(0.6-1.7) \times 10^{-4}$  М.

можно предложить в качестве неинвазивного способа мониторинга диабета.

*Работа выполнена за счет средств Программы стратегического академического лидерства Казанского (Приволжского) федерального университета.*

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Барсуков И.А., Демина А.А. Новые технологии в управлении сахарным диабетом: от теории – к практике // *Consilium Medicum*. 2018. Т. 4. № 4. С. 24.
2. Ortiz-Martinez M., Flores-DelaToba R., Gonzalez-Gonzalez M., Rito-Palomares M. Current challenges and future trends of enzymatic paper-based point-of-care testing for diabetes mellitus type 2 // *Biosensors*. 2021. V. 11. № 482. P. 1.
3. Mitra K., Ghosh A.B., Sarkar A., Saha N., Dutta A.K. Colorimetric estimation of human glucose level using c-Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> nanoparticles: An easily recoverable effective mimic peroxidase // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2014. V. 451. № 1. P. 30.
4. Galant A.L., Kaufman R.C., Wilson J.D. Glucose: Detection and analysis // *Food Chemistry*. 2015. V. 188. P. 149.
5. Zayed M.A., Taha M.M. Spectrophotometric determination of glucose in pure form and in human embryos' culture medium using selective reagent via studying their reaction product // *J. Pharm. Appl. Chem.* 2018. V. 4. № 1. P. 1.
6. Mohammadnejad P., Soleimani S., Aminzadeh S., Haghbeen K. A new sensitive spectrophotometric method for determination of saliva and blood glucose // *Spectrochim. Acta A*. 2020. V. 229. P. 1.
7. Suksom W., Wannachai W., Boonchiangma S., Chanthai S., Srijaranai S. Ion chromatographic analysis of monosaccharides and disaccharides in raw sugar // *Chromatographia*. 2015. V. 78. № 13–14. P. 873.
8. Pereira da Costa M., Conte-Junior C.A. Chromatographic methods for the determination of carbohydrates and organic acids in foods of animal origin // *Comprehensive Reviews in Food and Safety*. 2015. V. 14. № 5. P. 586.
9. Perez-Olmos R., Soto J.C., Zarate N., Araújo A.N., Montenegro M.C.B.S.M. Sequential injection analysis using electrochemical detection: A review // *Anal. Chim. Acta*. 2005. V. 554. № 1–2. P. 1.
10. Шайдарова Л.Г., Будников Г.К. Амперометрическое детектирование лекарственных веществ в проточно-инжекционном анализе / *Фармацевтический анализ. Сер. “Проблемы аналитической химии”*. М.: АНРАМАК-МЕДИА, 2013. С. 580.
11. Park S., Boo H., Chung T.D. Electrochemical non-enzymatic glucose sensors // *Anal. Chim. Acta*. 2006. V. 556. № 1. P. 46.
12. Zhao C., Shao C., Li M., Jiao K. Flow-injection analysis of glucose without enzyme based on electrocatalytic oxidation of glucose at a nickel electrode // *Talanta*. 2007. V. 71. № 4. P. 1769.
13. Prabhu S., Baldwin R. Constant potential amperometric detection of carbohydrates at a copper-based chemically modified electrode // *Anal. Chem.* 1989. V. 61. № 8. P. 852.
14. Шайдарова Л.Г., Челнокова И.А., Дегтева М.А., Лексина Ю.А., Гедмина А.В., Будников Г.К. Порционно-инжекционное определение креатинина на электроде, модифицированном наночастицами золота // *Ученые записки КазГУ. Сер. Естеств. науки*. 2014. Т. 156. № 4. С. 40.
15. Будников Г.К., Евтюгин Г.А., Майстренко В.Н. Модифицированные электроды для вольтамперометрии в химии, биологии и медицине. М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2010. 416 с.
16. Шайдарова Л.Г., Челнокова И.А., Махмутова Г.Ф., Гедмина А.В., Будников Г.К. Вольтамперометрическое и проточно-инжекционное определение углеводов на композитных электродах на основе углеродных нанотрубок и гексацианоферрата никеля(II) // *Журн. аналит. химии*. 2014. Т. 69. № 7. С. 725.

УДК 543.552

## ОПРЕДЕЛЕНИЕ 6-НИТРО-7-(4'-НИТРОФЕНИЛ)-5-ЭТИЛ-4,7-ДИГИДРОПИРАЗОЛО[1,5-*a*]ПИРИМИДИН-3-КАРБОКСИЛАТА КАК ПОТЕНЦИАЛЬНОГО ПРОТИВООПУХОЛЕВОГО СРЕДСТВА МЕТОДОМ ВОЛЬТАМПЕРОМЕТРИИ

© 2023 г. П. Н. Можаровская<sup>a, \*</sup>, А. В. Ивойлова<sup>a</sup>, А. А. Терехова<sup>a</sup>, А. Н. Цмокалюк<sup>a</sup>,  
А. В. Иванова<sup>a</sup>, А. Н. Козицина<sup>a</sup>, В. Л. Русинов<sup>a, b</sup>

<sup>a</sup>Уральский федеральный университет им. первого Президента России Б.Н. Ельцина  
ул. Мира 19, Екатеринбург, 620002 Россия

<sup>b</sup>Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского Уральского отделения Российской академии наук  
ул. Софьи Ковалевской 22, Екатеринбург, 620137 Россия

\*e-mail: pntozharovskaia@urfu.ru

Поступила в редакцию 15.06.2022 г.

После доработки 01.08.2022 г.

Принята к публикации 03.08.2022 г.

6-Нитро-7-(4'-нитрофенил)-5-этил-4,7-дигидропиразоло[1,5-*a*]пиримидин-3-карбоксилат (**1**) относится к числу перспективных противоопухолевых соединений, проявляющих биологическую активность по отношению к кazeинкиназе типа 2, которая в настоящее время рассматривается как многообещающая мишень в химиотерапии. С помощью метода циклической вольтамперометрии показано, что электрохимическая активность соединения **1** в смешанном растворе трис-НСl и этанола (1 : 1) при рН 7.5 на стеклоглеродном электроде обусловлена электровосстановлением нитрогруппы, сопряженной с фенильным кольцом. Разработан способ определения соединения **1** методом прямой катодной квадратно-волновой вольтамперометрии. Область линейности соответствующего градуировочного графика, построенного в растворе смеси трис-НСl и этанола (1 : 1) при рН 7.5, составляет 5–500 мг/л ( $R^2 = 0.988$ ), предел обнаружения – 0.8 мг/л, предел количественного определения – 2.4 мг/л. Правильность разработанной методики близка к 100%, относительное стандартное отклонение составило 1.4%.

**Ключевые слова:** количественный анализ вещества, квадратно-волновая вольтамерометрия, пиразолопиримидины, нитрогруппа, стеклоглеродный электрод, противоопухолевое средство.

DOI: 10.31857/S0044450223020081, EDN: FUUGSE

В последние десятилетия в мире отмечается экспоненциальный рост заболеваемости раком, который является причиной снижения продолжительности жизни людей [1]. При лечении рака чаще всего используют комбинированные подходы, представляющие собой совокупность медикаментозной терапии и немедикаментозных методов [2–4]. Лекарственные средства, действующие вещества которых содержат в своей структуре нитрогруппу, привлекают огромный интерес в связи с тем, что проявляют широкий диапазон биологической активности, в том числе в отношении различных видов рака [5, 6]. Предполагается, что биологическая активность лекарственных средств связана с окислительно-восстановительным превращением нитрогруппы в организме человека [7, 8].

Несмотря на разнообразие лекарственных препаратов, медикаментозное лечение рака бывает затруднено из-за целого ряда проблем: на-

растающей резистентности опухолевых клеток к химиотерапевтическим средствам, неспецифичности действия химиопрепаратов и побочных реакций [9–11]. В настоящее время актуален поиск новых мишеней и препаратов для химиотерапии, а также разработка методов их определения для контроля качества при производстве. Описаны [12] нитропиразолопиримидины, ингибирующие действие циклинзависимой киназы 2, которая нарушает клеточный цикл и дает возможность клеткам делиться, что приводит к образованию опухоли. Также одной из перспективных мишеней является кazeин киназа 2, которая отвечает за рост и пролиферацию раковых клеток [13]. На основе нитросодержащих пиразолопиримидинов сотрудниками Уральского федерального университета разработано потенциальное лекарственное средство – 6-нитро-7-(4'-нитрофенил)-5-этил-4,7-дигидропиразоло[1,5-*a*]пиримидин-3-карбоксилат

(соединение **1**) – с противоопухолевой активностью в отношении киназы 2. Способы определения соединения **1** не описаны, поэтому разработка метода его количественного определения – актуальная задача.

Одним из информативных методов анализа является вольтамперометрия (**ВА**), которая не уступает по чувствительности и селективности методу высокоэффективной жидкостной хроматографии в случае простых матриц, к которым можно отнести лекарственные средства. К преимуществам **ВА** можно также отнести использование нетоксичных растворителей при определении водорастворимых соединений, экспрессность и простоту метода. Исследуемое соединение **1** содержит нитрогруппу и потенциально может относиться к электроактивным веществам, поэтому применение **ВА** в данном случае может быть весьма целесообразно. В работе [14] указано, что в лекарственных препаратах, содержащих нитрогруппу, наиболее полезным сигналом для количественного определения является сигнал восстановления нитрогруппы. К преимуществам такого сигнала можно отнести как большое количество электричества, вырабатываемое на 1 моль электроактивного соединения, так и относительно низкую потребность в энергии для восстановления нитрогруппы, что позволяет получать высокую чувствительность отклика [15].

В вольтамперометрии для определения лекарственных веществ в качестве рабочих электродов наиболее часто используют стеклоуглеродный электрод (**СУЭ**), поскольку для него характерен широкий диапазон рабочих потенциалов, он является легкодоступным и химически инертным в большинстве электролитов [16–18]. В данной работе использовали в качестве рабочего стеклоуглеродный электрод.

Цель данной работы – разработка способа вольтамперометрического определения 6-нитро-7-(4'-нитрофенил)-5-этил-4,7-дигидропиразоло[1,5-*a*]пиримидин-3-карбоксилата на **СУЭ**.

## ЭКСПЕРИМЕНАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

**Реактивы и образцы.** 6-Нитро-7-(4'-нитрофенил)-5-этил-4,7-дигидропиразоло[1,5-*a*]пиримидин-3-карбоксилат (соединение **1**), 6-нитро-7-(4'-нитрофенил)-5-этил-4,7-дигидропиразоло[1,5-*a*]пиримидин (соединение **2**), 6-нитро-7-фенил-5-этил-4,7-дигидропиразоло[1,5-*a*]пиримидин (соединение **3**), 6-нитро-7-фенил-5-этил-4,7-дигидропиразоло[1,5-*a*]пиримидин-3-карбоксилат (соединение **4**) (схема 1) были синтезированы сотрудниками кафедры органической и биомолекулярной химии Уральского федерального университета. Структуру соединения подтверждали методами ЯМР-, ИК- и УФ-спектроскопии и элементного анализа.

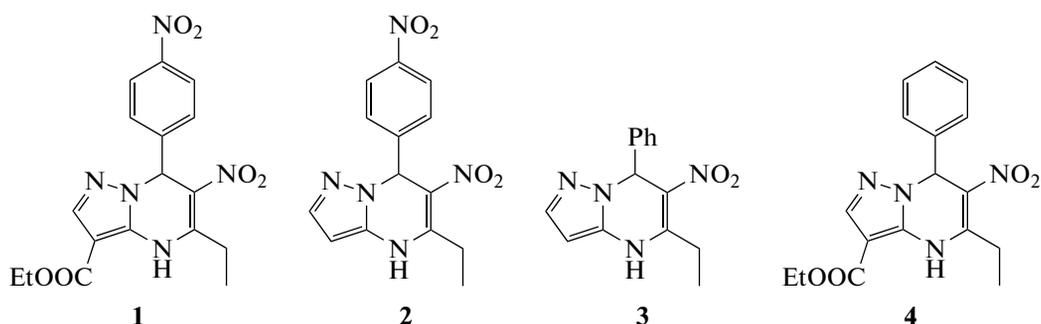


Схема 1. Структурные формулы соединений 1–4.

Рабочий раствор с концентрацией 5 г/л готовили растворением навески ( $m = 0.005$  г) в 1 мл диметилсульфоксида в пробирке Эппендорфа и хранили в темноте при комнатной температуре. Трис-НСl буферный раствор готовили растворением (гидроксиэтил) аминаметана (Panreac, США) в воде, создавая рН от 6 до 9 с шагом 1 ед. рН с помощью 1 М НСl (ООО “Компонент-реактив”, Россия). Фоновый раствор готовили смешением трис-НСl буферного раствора и этилового спирта (95%, ООО “Росбио”, Россия) в соотношении 1 : 1, контролируя рН растворов для получения необходимого значения. Для приготовления растворов использовали деионизиро-

ванную воду, полученную на установке ДВС-М/1НА(18)-N (Медиана фильтр, Россия).

**Оборудование и средства измерений.** Электрохимические исследования проводили в стандартной трехэлектродной ячейке с использованием потенциостата/гальваностата  $\mu$ Autolab Type III (Metrohm, Швейцария) в комплекте с магнитной мешалкой. Индикаторным электродом служил стеклоуглеродный диск, впрессованный во фторопласт диаметром 0.3 см (Metrohm, Швейцария). Для полировки поверхности стеклоуглеродного электрода применяли набор kit 6.2802.010 (Metrohm, Швейцария), включающий оксид

алюминия с дисперсностью частиц 0.3 мкм и ткань. В качестве вспомогательного электрода использовали стержень из стеклоуглерода диаметром 0.2–0.3 см (Metrohm, Швейцария). Электродом сравнения служил двухключевой хлорид-серебряный электрод типа ЭСр-10101/3.5 моль/л. Значения pH измеряли иономером Эксперт-pH (Эконикс-эксперт, Россия). Перед каждым измерением в течение 10 мин растворы продували аргоном (чистота 99.9%)

**Методика эксперимента.** Перед анализом поверхность индикаторного стеклоуглеродного электрода (СУЭ) полировали с помощью суспензии оксида алюминия. Для удаления растворенного кислорода, волна восстановления которого на СУЭ регистрируется в области катодного тока соединения **1**, через раствор интенсивно (5–6 пузырьков в секунду) в течение 10 мин продували аргон. Затем уменьшали скорость продувки до одного пузырька в секунду, опускали электроды в раствор, сопло направляли таким образом, чтобы выходящие пузырьки газа не попадали на электроды, выключали мешалку, выжидали 5 с для успокоения раствора и регистрировали вольтамперограмму. После регистрации каждой вольтамперограммы СУЭ выдерживали в течение 3 мин при потенциале 0.0 В.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

**Электрохимическое поведение соединения **1** на стеклоуглеродном электроде.** Для установления природы сигналообразующего процесса изучали электрохимическое поведение ряда веществ класса пиразолопиримидинов (соединения **1–4**), содержащих и не содержащих одну или две нитрогруппы, методом циклической вольтамперометрии в смешанном растворе трис-НСI и этанола (1 : 1) при pH 7.5 на СУЭ (рис. 1). Из циклических вольтамперограмм рис. 1 следует, что соединения **3** и **4**, содержащие в своей структуре одну нитрогруппу, сопряженную с гетероциклической системой, имеют один пик восстановления в диапазоне потенциалов от –0.95 до –1.25 В. Соединения **1** и **2**, содержащие в своей структуре две нитрогруппы, одна из которых сопряжена с фенильным кольцом, а другая с гетероциклической системой, дают два последовательных пика восстановления в диапазоне потенциалов от –0.8 до –0.87 В для первого пика и от –0.95 до –1.2 В для второго пика (рис. 1). Вероятнее всего, данные пики восстановления соответствуют электровосстановлению нитрогрупп. Восстановление нитрогруппы, сопряженной с гетероциклической системой, протекает при более отрицательных потенциалах (–1.06 В и –1.22 В для соединений **1** и **2** соответственно), по сравнению с нитрогруппой, сопряженной с ароматическим кольцом (–0.87 и –0.83 В для соединений **1** и **2** соответственно).

Это предположение подтверждают данные квантовохимических расчетов (рис. 1, вставка), которые указывают на то, что самая большая локализация электронной плотности низшей свободной молекулярной орбитали находится у нитрогруппы, сопряженной с фенильным кольцом. Скорее всего, первая стадия восстановления нитрогруппы, сопряженной с фенильным кольцом, подчиняется тем же закономерностям, что и для нитробензола [19].

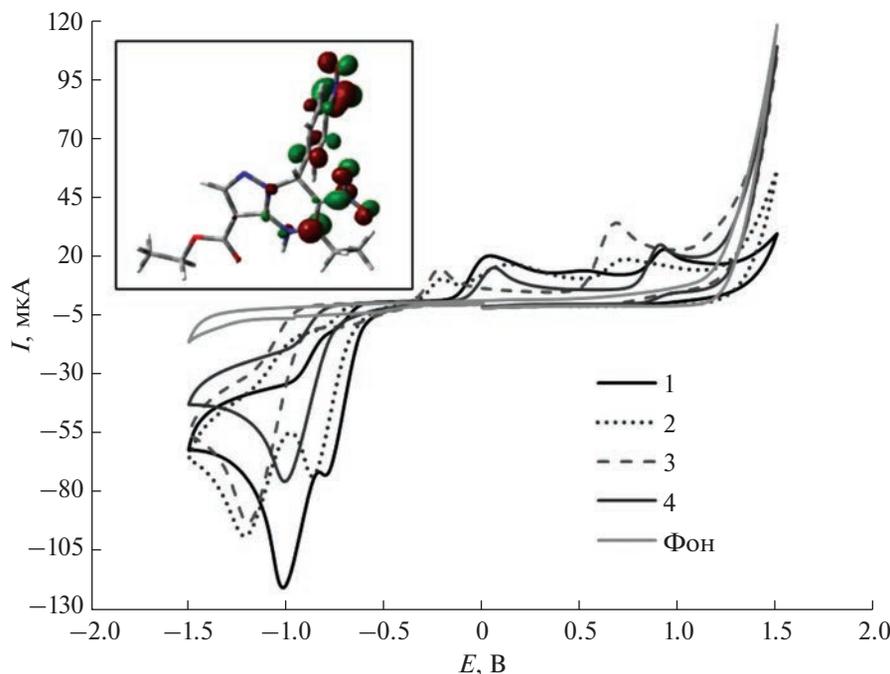
Исходя из того, что первый пик восстановления, вероятнее всего, принадлежит восстановлению нитрогруппы, то для определения выбрали первую волну восстановления.

**Влияние кислотности раствора на ток восстановления соединения **1**** изучали в области pH от 7.5 до 9.5. При более низких значениях pH раствор становился мутным (неистинным), что не позволяло получать корректные результаты. Ток восстановления соединения **1** (рис. 2а) достигает максимума при значении pH 7.5, которое и выбрали для дальнейших исследований. Снижение величины пика в соединении **1** в более щелочной среде может быть обусловлено затруднением восстановления из-за нехватки протонов (рис. 2б).

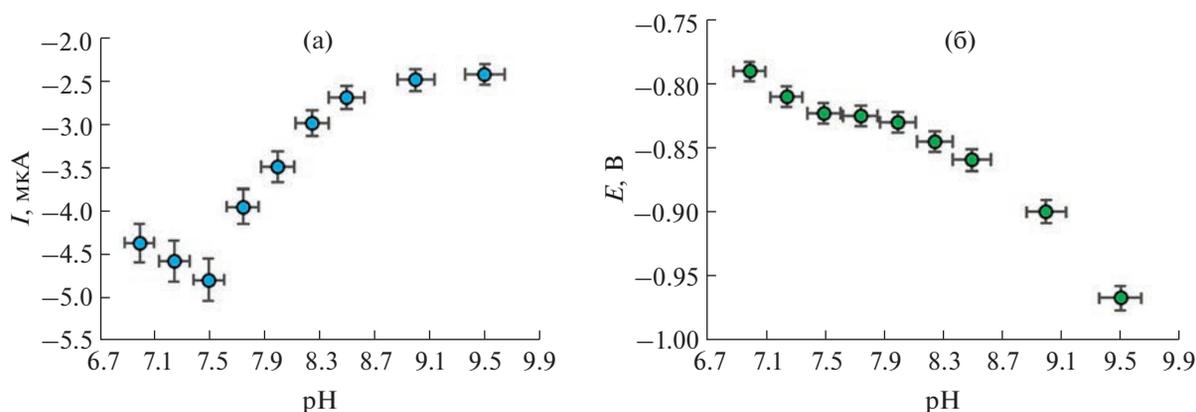
**Выбор режима вольтамперометрических измерений.** На рис. 3 приведены вольтамперограммы соединения **1**, зарегистрированные на СУЭ в линейном, дифференциально-импульсном (ДИП) и квадратно-волновом (КВВ) режимах. Сравнение различных вольтамперометрических режимов при одной и той же скорости сканирования позволяют заключить, что квадратно-волновой режим является предпочтительным для регистрации токов восстановления соединения **1** в смешанном растворе трис-НСI и этанола при pH 7.5. Способ определения тока и площади пика под кривой в КВВ-режиме представлен на рис. 3в (аналогично проводили определение для линейного и ДИП-режимов). В случае КВВ пик более симметричный по сравнению с линейным режимом и может быть измерен с высокой точностью. Величина аналитического сигнала (АС) в КВВ-режиме в 1.85 раза выше, чем в режиме ДИП. Таким образом, дальнейшие исследования проводили в режиме КВВ.

**Оптимизация параметров в квадратно-волновом режиме.** Величина АС в режиме КВВ зависит от инструментальных параметров, таких как частота амплитуды, шаг импульса и амплитуда импульса.

Зависимость величины тока восстановления соединения **1** от частоты импульсов при амплитуде импульса 0.08 В и шаге импульса 0.004 В линейна в области от 5 до 50 Гц. После увеличения частоты величина тока не возрастает. При этом увеличение сигнала по абсолютной величине в диапазоне частот от 25 до 50 Гц незначительно (не превышает 5%). При сравнении базовых линий остаточного тока при 25 и 50 Гц наблюдается уве-



**Рис. 1.** Катодно-анодные циклические вольтамперограммы, зарегистрированные на стеклоуглеродном электроде в смешанном растворе трис-НСl и этанола (1 : 1) при рН 7.5 при скорости сканирования 0.1 В/с после продувки аргоном с добавлением 1.5 ммоль/л соединений 1–4. Вставка: конфигурация нижней свободной молекулярной орбитали соединения 1.



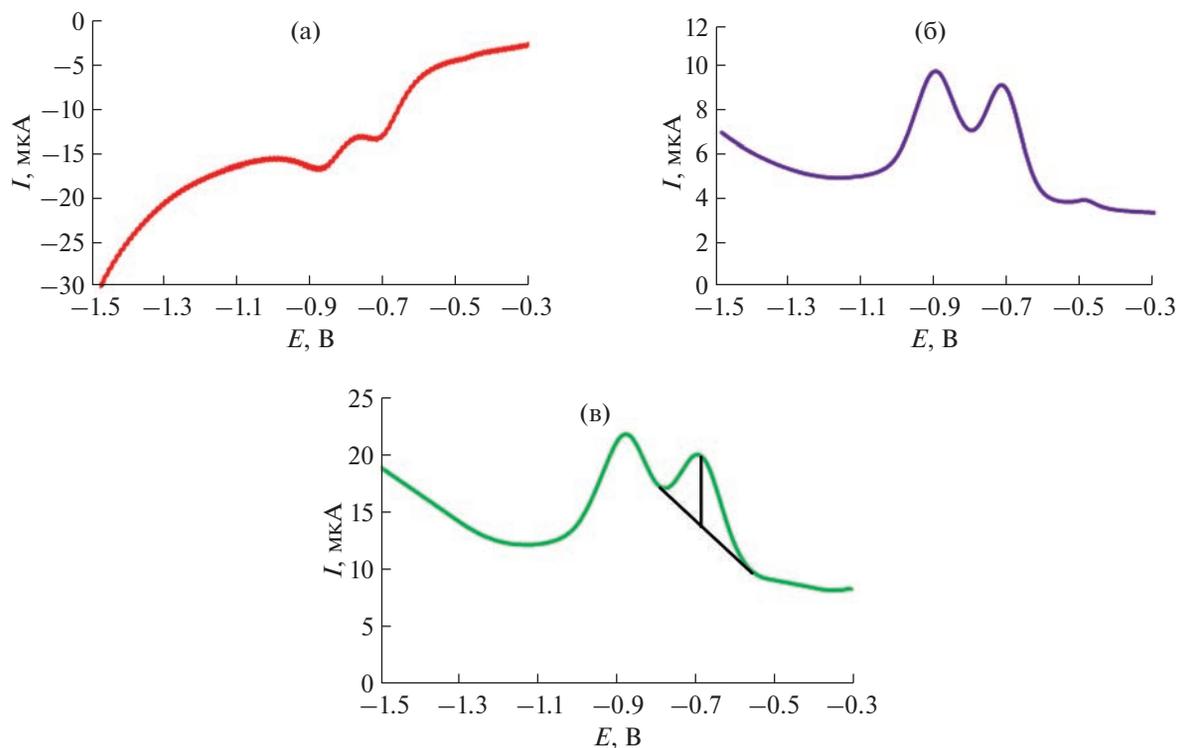
**Рис. 2.** Зависимость тока первого пика восстановления (а) и его потенциала (б) от рН среды для концентрации соединения 1 50 мг/л. Вольтамперограммы регистрировали в линейном режиме при скорости развертки 0.1 В/с ( $n = 5$ ,  $R = 0.95$ ).

личение тока при 50 Гц почти в два раза. Таким образом, отношение полезный сигнал/остаточный ток значительно снижается, что усложняет регистрацию пика соединения 1 и ухудшает воспроизводимость полученных результатов. В связи с этим для аналитических целей выбрали частоту 25 Гц.

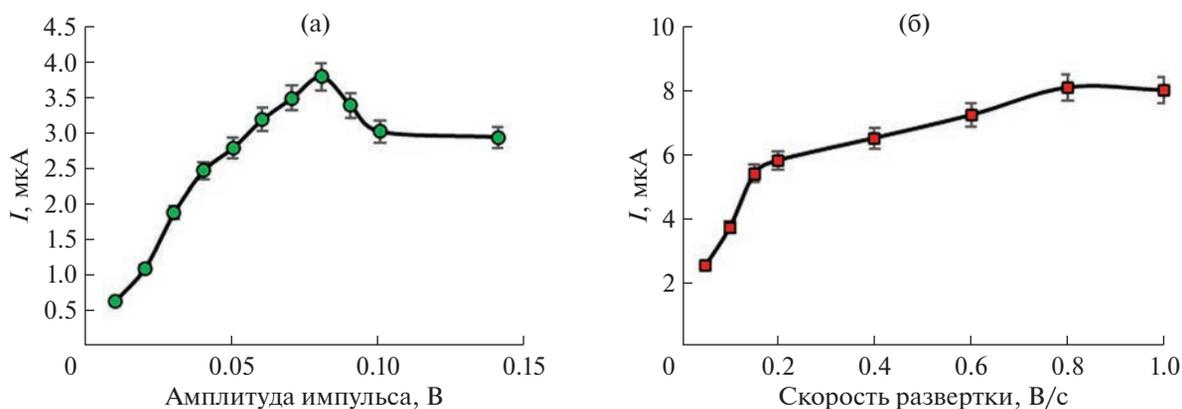
Величина тока восстановления соединения 1 при частоте импульса 25 Гц, шаге развертки 0.004 В

и скорости сканирования 0.15 В/с линейно увеличивается при увеличении амплитуды импульса от 10 до 80 мВ. Дальнейшее увеличение амплитуды импульса приводит к уменьшению АС соединения 1 (рис. 4а).

Как видно из рис. 4б, величина тока восстановления соединения 1 возрастает в интервале скоростей развертки от 0.05 до 0.15 В/с, после чего рост замедляется. Таким образом, для аналитиче-



**Рис. 3.** Катодные вольтамперограммы, зарегистрированные на стеклоуглеродном электроде в смешанном растворе трис-НСl и этанола при pH 7.5 с добавлением 75 мкг/л соединения **1** в различных режимах: (а) – линейный, (б) – дифференциально-импульсный, (в) – квадратно-волновой. Скорость развертки 100 мВ/с, амплитуда импульса 0.07 В, частота 25 Гц.

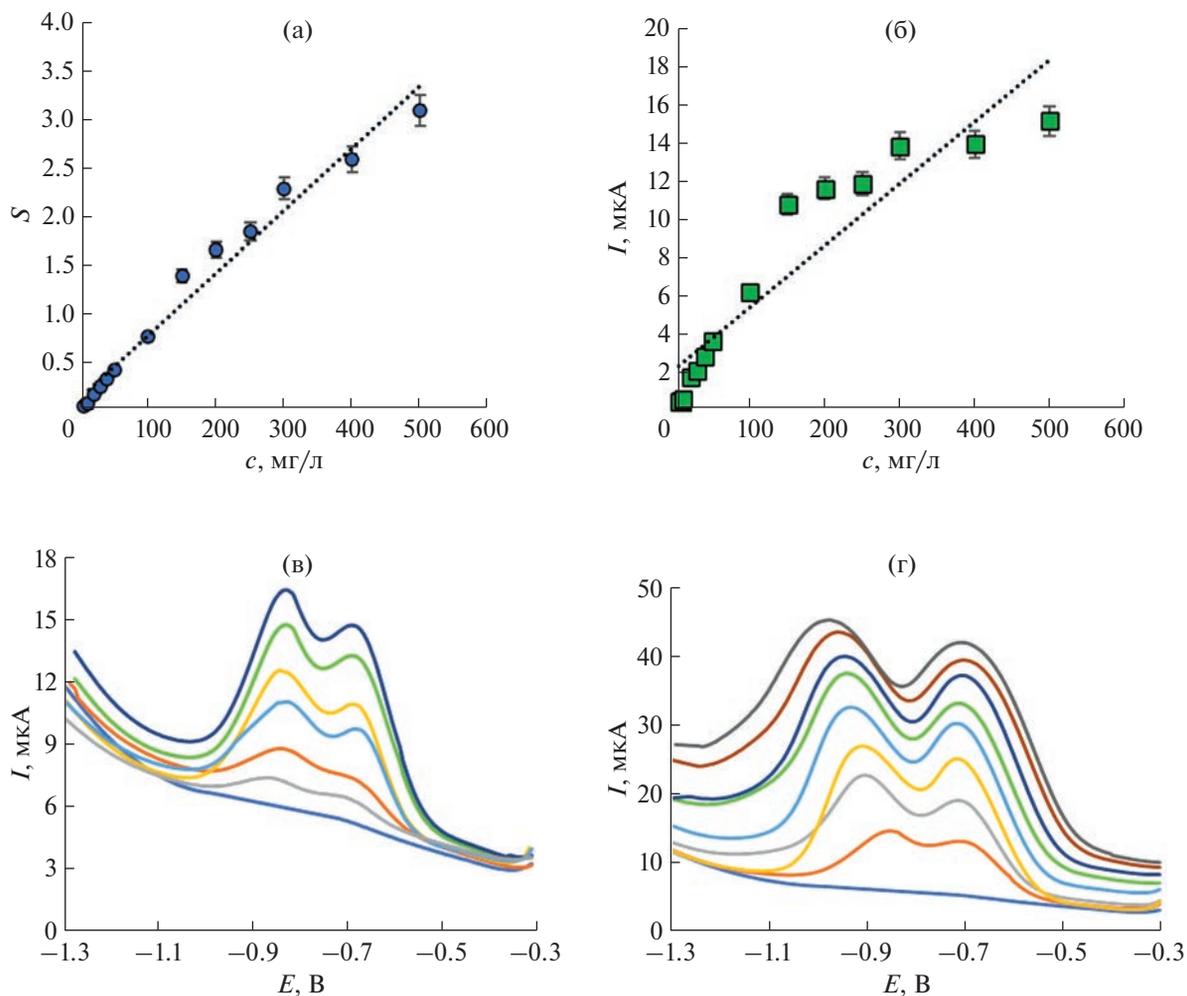


**Рис. 4.** Зависимости аналитического сигнала 50 мкг/л соединения **1** от амплитуды импульса (а) и скорости развертки (б), полученные в смешанном растворе трис-НСl и этанола (1 : 1) при pH 7.5 с использованием квадратно-волнового режима регистрации вольтамперограмм. Условия регистрации: шаг развертки 0.004 В, скорость развертки 0.15 В/с (а), амплитуда импульса 0.08 В (б), частота 25 Гц ( $n = 5$ ,  $P = 0.95$ ).

ских целей выбрали амплитуду импульса 0.08 В, скорость развертки 0.15 В/с, частоту импульса 25 Гц.

**Характеристики градуировочного графика для определения соединения **1**.** При оптимальных условиях регистрации АС соединения **1** площадь пика линейно растет в интервале 5–50 мкг/л, в то время как для тока пика восстановления линей-

ность градуировочного графика менее четко выражена, на что указывает коэффициент корреляции (0.998 и 0.986 соответственно). Уравнение регрессии для диапазона концентрации от 5 до 50 мкг/л имеет вид  $S = (0.0081c \pm 0.0001) - (0.0032 \pm 0.0019)$ . В диапазоне концентраций от 5 до 500 мкг/л тенденция сохраняется: коэффициенты



**Рис. 5.** Зависимость площади ( $S$ , мкКл) (а) и тока пика восстановления соединения **1** (б) от его концентрации в смешанном растворе трис-НСI и этанола при рН 7.5 с добавлением 0, 5, 10, 20, 30, 50, 100, 150, 200, 250, 300, 400, 500 мг/л (а), (б) соединения **1** и соответствующие квадратно-волновые вольтамперограммы для 5, 10, 20, 30, 50 (в) и 50, 100, 150, 200, 250, 300, 400, 500 мг/л соединения **1** (г), зарегистрированные на стеклогуглеродном электроде со скоростью развертки потенциала 0.15 В/с, амплитудой импульса 80 мВ и частотой 25 Гц. Вставки: зависимости площади ( $S$ , мкКл) (а) и тока пика ( $I$ , мкА) восстановления соединения **1** (б) от его концентрации с добавлением 0, 5, 10, 20, 30, 50 мг/л в тех же условиях ( $n = 5$ ,  $P = 0.95$ ).

корреляции составляют 0.988 для площади пика и 0.866 для тока пика. Предпочтительнее использовать в качестве АС площадь пика. На рис. 5в и г приведены соответствующие КвВ-вольтамперограммы для разных концентраций соединения **1** в растворе. Уравнение регрессии для диапазона концентрации 5–500 мг/л имеет вид  $S = (0.0065c \pm \pm 0.0001) + (0.120 \pm 0.027)$ . Предел обнаружения, рассчитанный по градуировочной зависимости в диапазоне концентрации от 5 до 50 мг/л, составляет 0.8 мг/л, предел количественного определения – 2.4 мг/л.

**Оценка правильности разработанной методики определения соединения **1** в стандартном образце.** Показатель правильности рассчитывали для уровней концентраций соединения **1** 50, 100,

250 мг/л по методу введено–найдено, каждое определение повторяли три раза (табл. 1). Показатель правильности для различных уровней концентраций близок к 100%. Среднее значение степени извлечения составило  $99.8 \pm 1.4\%$ . Доверительный интервал среднего результата анализа включает значение 100%. Значение стандартного отклонения составило 1.4, а относительного стандартного отклонения – 1.4%. Данные представлены в табл. 2.

\*\*\*

Разработан способ количественного определения соединения **1** из ряда нитропиразолопири-мидинов, являющегося потенциальным противо-опухолевым средством и содержащего в своей

**Таблица 1.** Результаты определения соединения **1** методом введено–найдено

Введено, мг/л	<i>S</i>	Найдено, мг/л	<i>R</i> , %
50	0.399	49.65	99.3
	0.399	49.65	99.3
	0.4	49.78	99.6
100	0.759	98.31	98.3
	0.76	98.46	98.5
	0.76	98.46	98.5
250	1.78	255.38	102.2
	1.77	253.85	101.5
	1.77	253.85	101.5
<i>R</i> среднее, %			99.8

**Таблица 2.** Метрологические характеристики, полученные при оценке правильности результатов определения соединения **1** (*n* = 9)

Метрологическая характеристика	Значение
Среднее значение <i>R</i> , %	99.8
Стандартное отклонение	1.4
Относительное стандартное отклонение среднего результата, %	1.4
Нижняя граница доверительного интервала среднего результата ( <i>P</i> = 0.95)	98.3
Верхняя граница доверительного интервала среднего результата ( <i>P</i> = 0.95)	102.2

структуре две нитрогруппы. Показано, что первый пик соответствует электровосстановлению нитрогруппы, сопряженной с фенильным кольцом. Установлено, что при pH 7.5 наблюдается максимальное значение тока, которое выбрано в качестве фоновой среды. На основании сравнения различных режимов регистрации вольтамперограмм выбран режим квадратно-волновой вольтамперометрии со следующими параметрами: частота импульса 25 Гц, скорость развертки 0.15 В/с, амплитуда импульса 0.08 В, шаг импульса 0.004 В. Область линейности градуировочного графика с использованием разработанного способа составляет 5–500 мг/л:  $S = (0.0065c \pm 0.0001) + (0.120 \pm 0.027)$  с коэффициентом корреляции 0.988. Предел обнаружения, рассчитанный по градуировочному графику в диапазоне концентрации от 5 до 50 мг/л, составляет 0.8 мг/л, а предел количественного определения – 2.4 мг/л.

Правильность разработанной методики близка к 100%, относительное стандартное отклонение составило 1.4%.

*Работа выполнена при поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, проект № FEUZ-2020-0058 (H687.42Б.223/20).*

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Pilleron S., Sarfati D., Janssen-Heijnen M., Vignat J., Ferlay J., Bray F., Soerjomataram I. Global cancer incidence in older adults, 2012 and 2035: A population-based study // *Int. J. Cancer*. 2019. V. 144. № 1. P. 49.
2. Davatgaran-Taghipour Y., Masoomzadeh S., Farzaei M.H., Bahramsoltani R., Karimi-Soureh Z., Rahimi R., Abdollahi M. Polyphenol nanoformulations for cancer therapy: Experimental evidence and clinical perspective // *Int. J. Nanomed*. 2017. V. 12. P. 2689.
3. Abdelaziz H.M., Gaber M., Abd-Elwakil M.M., Mabrouk M.T., Elgohary M.M., Kamel N.M., Kabary D.M., Freag M.S., Samaha M.W., Mortada S.M. Inhalable particulate drug delivery systems for lung cancer therapy: Nanoparticles, microparticles, nanocomposites and nanoaggregates // *J. Control. Release*. 2018. V. 269. P. 374.
4. Madamsetty V.S., Mukherjee A., Mukherjee S. Recent trends of the bio-inspired nanoparticles in cancer theranostics // *Front. Pharmacol*. 2019. V. 10. P. 1264.
5. Fuchi Y., Murase H., Kai R., Kurata K., Karasawa S., Sasaki S. Artificial host molecules to covalently capture 8-Nitro-cGMP in neutral aqueous solutions and in cells // *Bioconjug. Chem*. 2021. V. 32. № 2. P. 385.
6. Denny W.A., Wilson W.R., Stevenson R.J., Terzel M., Atwell G.J., Yang S. Patterson V.A. Nitrobenzindoles and their use in cancer therapy. U.S. Patent No. 7718688. 18.05.2010.
7. Wardman P. Application of pulse radiolysis methods to study the reactions and structure of biomolecules // *Rep. Prog. Phys*. 1978. V. 21. № 2. P. 259.
8. Grunberg E., Titsworth E.H. Chemotherapeutic properties of heterocyclic compounds: monocyclic compounds with five-membered rings // *Ann. Rev. Microbiol*. 1973. V. 27. № 21. P. 317.
9. Alavi M., Nokhodchi A. Micro- and nanoformulations of paclitaxel based on micelles, liposomes, cubosomes, and lipid nanoparticles: Recent advances and challenges // *Drug Discov. Today*. 2022. V. 27. № 2. P. 576.
10. Bhatnagar I., Kim S-K. Marine antitumor drugs: Status, shortfalls and strategies // *Marine Drugs*. 2010. V. 8. № 10. P. 2702.
11. Pérez-Herrero E., Fernández-Medarde A. Advanced targeted therapies in cancer: Drug nanocarriers, the future of chemotherapy // *Eur. J. Pharm. Biopharm*. 2015. V. 93. P. 52.
12. Asati V., Anant A., Patel P., Kaur K., Gupta G.D. Pyrazolopyrimidines as anticancer agents: A review on structural and target-based approaches // *Eur. J. Med. Chem*. 2021. V. 225. Article 113781.
13. Pagano M.A., Cesaro L., Meggio F., Pinna L.A. Protein kinase CK2: A newcomer in the “druggable kinome” // *Biochem. Soc. Trans*. 2006. V. 34. № 6. P. 1303.

14. *Squella J.A., Bollo S., Núñez-Vergara L.J.* Recent developments in the electrochemistry of some nitro compounds of biological significance // *Curr. Org. Chem.* 2005. V. 9. № 6. P. 565
15. *Малахова Н.А., Ивойлова А.В. Замана А.А., Русинов В.Л., Алямовская И.С., Иванова А.В., Козицина А.Н.* Количественное определение основного вещества противовирусного препарата Триазид® с использованием метода вольтамперометрии // *Журн. аналит. химии.* 2020. Т. 75. № 3. С. 266.
16. *Bonfilio R., De Araújo B.M., Salgado H.R.N.* Recent applications of analytical techniques for quantitative pharmaceutical analysis: A review // *WSEAS Trans. Biol. Biomed.* 2010. Т. 7. № 4. P. 316.
17. *El-Shahawi M.S., Bahaffi S.O., El-Mogy T.* Analysis of domperidone in pharmaceutical formulations and wastewater by differential pulse voltammetry at a glassy-carbon electrode // *Anal. Bioanal. Chem.* 2007. V. 387. № 2. P. 719.
18. *Zittel H.E., Miller F.J.* A glassy-carbon electrode for voltammetry // *Anal. Chem.* 1965. V. 37. № 2. P. 200.
19. *Baizer M. M., Lund H.* *Organic Electrochemistry.* New York, 1983. P. 1166.

УДК 543.27

## ОПРЕДЕЛЕНИЕ РАСТВОРЕННОГО В ВОДЕ МЕТАНА С ПОМОЩЬЮ МЕТАЛЛООКСИДНЫХ СЕНСОРОВ

© 2023 г. М. Ю. Яблоков<sup>a</sup>\*, А. А. Васильев<sup>b</sup>, Р. В. Гайнутдинов<sup>c</sup>, А. В. Соколов<sup>d</sup>

<sup>a</sup>Институт синтетических полимерных материалов им. Н.С. Ениколопова Российской академии наук  
Профсоюзная ул., 70, Москва, 117393 Россия

<sup>b</sup>Курчатовский комплекс физико-химических технологий НИЦ “Курчатовский институт”  
пл. Курчатова, 1, Москва, 123182 Россия

<sup>c</sup>Федеральный научно-исследовательский центр “Кристаллография и фотоника” Российской академии наук  
Ленинский просп., 59, Москва, 119333 Россия

<sup>d</sup>ООО “НИИИТ”  
ул. Кулакова, 20, Москва, 123592 Россия

\*e-mail: yabl1@yandex.ru

Поступила в редакцию 21.07.2022 г.

После доработки 26.08.2022 г.

Принята к публикации 30.08.2022 г.

Предложен метод определения растворенного метана в воде с использованием системы детектирования на основе трубчатой селективной мембраны, проницаемой для летучих органических веществ и непроницаемой для жидкой воды. Очищенный воздух пропускается через мембранную трубку, погруженную в воду. Воздух внутри трубки насыщается растворенным в воде газом, который диффундирует через стенку трубки. В прошедшем через мембранную трубку воздухе определяется концентрация метана с помощью полупроводникового металлооксидного сенсора. Оценены предел обнаружения метана и время отклика системы.

**Ключевые слова:** метан, растворенный в воде, металлооксидный сенсор, гидрофобная пористая мембрана.

**DOI:** 10.31857/S0044450223020159, **EDN:** FUVBNX

Разработка газовых месторождений сопряжена с необходимостью поиска и устранения утечек газа. При эксплуатации подводных месторождений нефти и газа могут быть нарушены экологические системы. Существует ряд экспресс-методов определения метана в воде, в частности, с использованием масс-спектрометра [1, 2]. Метод предусматривает применение сложного оборудования, оснащенного вакуумным насосом, источником питания и т.д., под водой на глубине нескольких десятков метров, в связи с чем он малоприменим в реальных условиях. Описаны также хроматографический [3, 4] и другие способы определения растворенного метана в воде [5–9]; все они имеют недостатки, препятствующие их широкому применению для оперативного мониторинга содержания метана в морской, озерной и речной воде.

Цель данной работы – разработка простого метода определения метана в воде.

### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Предлагаемый метод основан на применении мембран, позволяющих отделять растворенные в воде летучие органические вещества от жидкой фазы воды. Мембрана должна быть, во-первых, легко проницаемой для газовой фазы и непроницаемой для жидкой воды, во-вторых, достаточно прочной, чтобы выдерживать относительно высокое давление воды до 10–20 атм. Этим требованиям отвечают керамические трубки из пористой керамики, гидрофобизированной фторированными соединениями. Использовали пористые керамические трубки из алюмооксидной керамики внешним диаметром 10 мм, длиной 100 мм, толщиной стенки 2 мм с размером пор 10 мкм производства компании “Керамикфильтр” (Москва).

Гидрофобное покрытие на поверхность мембранного фильтра нанесли осаждением из активной газовой фазы методом электронно-лучевого диспергирования полимеров в вакууме. Метод реализован на базе универсального вакуумного поста ВУП-5. Физические основы

метода и описание процесса диспергирования полимеров приведены в работе [10]. В качестве источника электронов использовали электронно-лучевую пушку с катодом прямого накала, позволяющую формировать пучки с плотностью тока 5–100 А/м<sup>2</sup>, энергией частиц 0.5–2 кэВ, площадью сечения (5–10) × 10<sup>-4</sup> м<sup>2</sup>. Начальное давление остаточных газов в вакуумной камере составляло 10<sup>-3</sup> Па, температура поверхности подложки ~300 К, ток эмиссии 20 мА, энергия электронов – 1.2 кэВ. В качестве мишени использовали пластину ПТФЭ толщиной 10 мм и диаметром 35 мм (ОАО “Пластполимер”, Санкт-Петербург). В процессе нанесения мембранный трубчатый фильтр приводился во вращение вдоль своей оси с помощью ввода вращения в вакуум. Скорость вращения составляла 12 об/мин. Толщину наносимого покрытия контролировали с помощью кварцевых микровесов STM-1 (Sycon Instruments, США).

Полученную поверхность исследовали с помощью атомно-силовой микроскопии (АСМ) в прерывисто-контактном режиме с помощью сканирующего зондового микроскопа NTEGRA Prima (NT-MDT Spectrum Instruments, Россия). Гидрофобность полученных покрытий характеризовали величинами углов смачивания по воде с помощью прибора Easy Drop DSA100 (KRUSS, Германия) и программного обеспечения Drop Shape Analysis.

Гидрофобизированные трубчатые мембраны использовали в водопогружной установке для определения концентрации метана в воде. Схема установки представлена на рис. 1. Установка состоит из трех основных узлов: 1) узла приготовления газовой смеси метана с воздухом (1–7); 2) водопогружной установки (8–10); и 3) блока измерения концентрации газа (11–15). Блок приготовления газовой смеси метана с воздухом состоит из следующих элементов. Генератор чистого воздуха ГЧВ-1,2-3,5 (1) позволяет очищать окружающий воздух каталитическим фильтром. Концентрация метана в воздухе после этого генератора не превышает 1 ppm. Метан подается из баллона (2), оборудованного стабилизатором давления. Концентрация метана в воздухе обеспечивается смешиванием потоков двух газов с помощью регуляторов потока (3, 4). Точность установки концентрации метана составляет около 5%. Поток очищенного воздуха из генератора (1), поступающий через регулятор (5) внутрь мембранной трубки в погружном блоке, также используется для транспорта метана, продифундировавшего из воды через стенку мембраны.

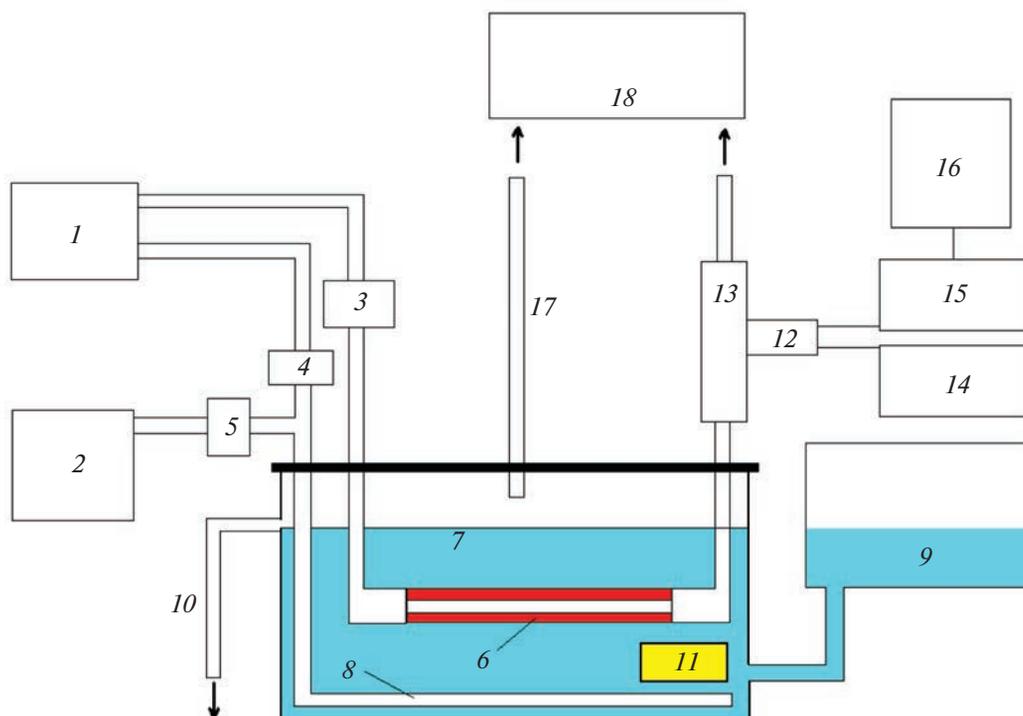
Погружной блок состоит из шести мембранных керамических трубок (6), соединенных последовательно и погруженных в пластиковую кювету с дистиллированной водой (7). Объем кюветы 2 л. Поток очищенного воздуха, управляемый

регулятором расхода воздуха, протекает внутри керамических мембранных трубок; этот расход газа можно варьировать для изучения кинетики насыщения за счет диффузии метана через стенку мембранных трубок.

Концентрация метана в воде контролируется барботированием метановоздушной газовой смеси, подаваемой в кювету через перфорированную трубку (8). Обмен воды в ячейке можно проводить с помощью резервуара с дистиллированной водой (9) и сливной трубки (10). Обмен воды необходим для стабилизации концентрации метана в ячейке, а также для удаления метана из воды, поскольку естественная дегазация воды в ячейке – очень медленный процесс. Насыщенная метаном вода перемешивается внутри камеры с помощью водяного насоса (11).

Блок измерения концентрации газа состоит из полупроводникового датчика газа (12), помещенного в проточную ячейку (13), установленную на выходе погружного блока. Электропитание датчика газа осуществляется с помощью блока питания АК ИП 1101 (Китай) (14). Измерение и запись сигнала с датчика осуществляются с помощью цифрового мультиметра АКТАКОМ АМ-1152 (Китай) (15) с функцией подключения к ПК (16). Все материалы (керамика, полипропилен, силиконовая лента), использованные в эксперименте, были водостойкими и не давали растворимой в воде летучей органики, что могло бы повлиять на результаты измерений. Сброс газа из пластиковой кюветы через трубку (17) и выход газа из проточной ячейки производились в вытяжную вентиляцию (18).

Использовали металлооксидный сенсор метана, конструкция которого подробно описана в работе [11]. Сенсор изготовлен по толсто пленочной технологии, он представляет собой тонкую подложку из алюмооксидной керамики размером 2.5 × 0.3 мм и толщиной около 0.1 мм, на одной стороне которой сформирован микронагреватель из композиционного материала, содержащего платину, оксид алюминия и стеклосвязующее. Сопротивление такого нагревателя составляет 11 Ом. На другой стороне подложки сформированы платиновые контакты к газочувствительному слою и газочувствительный слой, состоящий из оксида олова(IV), декорированного палладием (3 мас. %). Микронагреватель, служащий одновременно термодатчиком, разогревает сенсор до рабочей температуры 450°C, мощность, необходимая для этого, равна примерно 220 мВт. При такой температуре сенсор имеет высокую чувствительность к метану. В присутствии 1% метана сопротивление чувствительного слоя уменьшается в 10 раз по сравнению с чистым воздухом. Отклик сенсора пропорционален квадратному корню из концентрации, поэтому имеется возмож-



**Рис. 1.** Схема экспериментальной установки: 1 – генератор очищенного воздуха; 2 – баллон с метаном; 3–5 – регуляторы расхода; 6 – мембранные керамические трубки; 7 – пластиковая кювета с дистиллированной водой; 8 – перфорированная трубка барботирования метановоздушной смеси; 9 – резервуар с дистиллированной водой; 10 – сливная трубка для воды; 11 – водяной насос; 12 – полупроводниковый датчик газа; 13 – газопроточная ячейка; 14 – блок питания датчика АК ИП 1101; 15 – мультиметр АКТАКОМ АМ-1152; 16 – персональный компьютер; 17 – трубка сброса газа из кюветы; 18 – вытяжная вентиляция.

ность определять низкие концентрации метана в воздухе вплоть до 1 ppm.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Использование метода электронно-лучевого диспергирования для нанесения покрытий позволяет получить гидрофобные трубчатые мембраны для выделения метана из воды. На рис. 2 приведено АСМ-изображение поверхности керамики, покрытой фторопластом с помощью метода электронно-лучевого диспергирования в вакууме. Толщина покрытия составляет 300 нм. Многоуровневая гетерогенность обеспечивает гидрофобность покрытия на трубчатых мембранах вплоть до супергидрофобности [12–15]. Аналогичные покрытия использованы для создания композиционных мембран с гидрофобным слоем для мембранной дистилляции на основе трековых мембран из полиэтилентерефталата [16, 17].

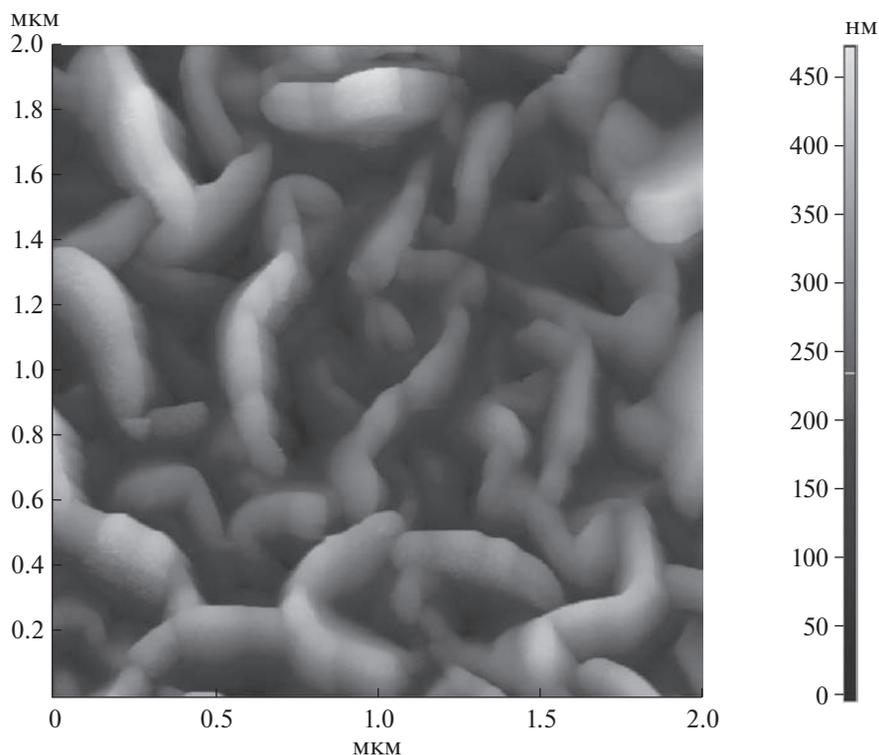
Угол смачивания покрытий, измеренный по воде, составляет  $110^{\circ}$ – $130^{\circ}$  в зависимости от толщины фторопластового покрытия.

В ходе работ определена концентрация метана, растворенного в дистиллированной воде, с использованием гидрофобизированных трубчатых

мембран из алюмооксидной керамики [18]. Трубчатая мембрана, погруженная в воду, характеризуется коротким временем диффузии газа через керамический слой. Типичная кривая, показывающая проводимость газового сенсора в зависимости от времени пребывания газа-носителя, которым является очищенный воздух, внутри трубчатой мембраны, представлена на рис. 3. Видно, что газ-носитель насыщается метаном через относительно короткое время (2 мин).

Реакцию сенсора на концентрацию метана, растворенного в воде, сравнивали с реакцией на известную концентрацию метана в газовой фазе. Показано, что концентрация, равная 1 об. % при относительной влажности воздуха, близкой к 100%, приводит к падению сопротивления чувствительного слоя с 1.56 до 0.14 МОм, т.е. в 11 раз. Этот результат позволяет оценить концентрацию метана в газе-носителе – воздухе, протекающем внутри мембранной установки. Зависимость проводимости сенсора от концентрации метана в барботирующем через воду воздухе представлена на рис. 4.

Расход газа-носителя внутри мембранной трубки составлял  $0.14 \text{ см}^3/\text{с}$ . Эти результаты пока-

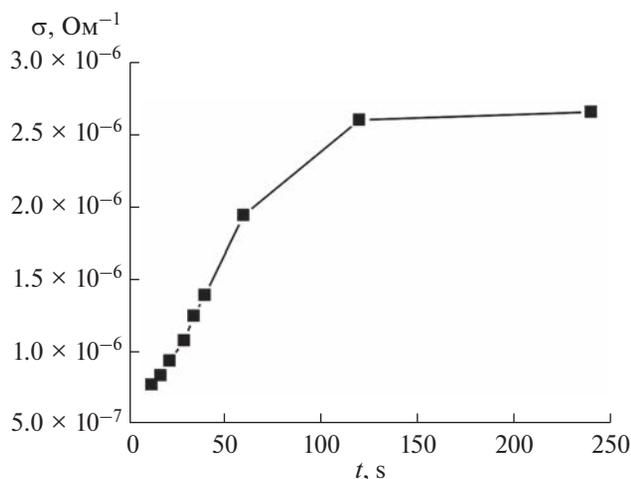


**Рис. 2.** АСМ-изображение поверхности керамики, покрытой фторопластом методом электронно-лучевого диспергирования в вакууме.

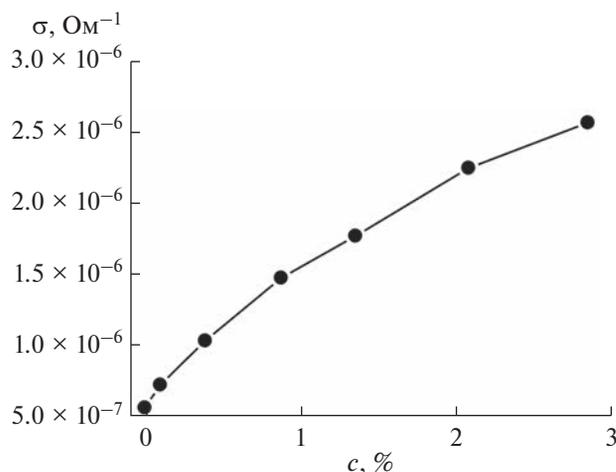
зывают, что концентрация метана в газе-носителе ниже концентрации метана в воздухе, барботирующем через воду, примерно в 15 раз.

Таким образом, с помощью газоанализатора с полупроводниковым газочувствительным сенсором и проточной газоразделительной гидрофоби-

зированной трубчатой мембраной можно определять растворенный в воде метан. Растворимость метана в воде равна 22.7 мг/л (20 ppm) [19]. Измерения показали, что с помощью мембранной сепарации и полупроводникового газового сенсора можно определять метан на уровне менее 0.1% от этой величины. Таким образом, предел обнару-



**Рис. 3.** Зависимость электропроводности сенсора ( $\sigma$ ) от времени ( $t$ ) пребывания газа-носителя внутри трубчатой мембраны.



**Рис. 4.** Зависимость проводимости сенсора ( $\sigma$ ) от концентрации метана ( $c$ ) в барботирующем через воду очищенном воздухе.

жения метода составляет 10–20 ppb растворенного метана в воде, что превышает порог чувствительности лабораторного метода с использованием отбора проб придонной воды и анализа выделенного газа на газовом хроматографе. Продолжительность анализа составляет не более 10 с.

Существенным достоинством использования предлагаемого водопогружного анализатора метана, растворенного в воде, с помощью металлооксидных газовых сенсоров является отсутствие необходимости учета зависимости проводимости сенсора от относительной влажности. Эта зависимость имеет нелинейный характер. Наличие этой зависимости затрудняет определение метана, исходя из проводимости сенсора при неизвестной влажности воздуха. В случае использования сенсора в составе системы для определения метана в воде, газ-носитель, проходя по мембранным трубкам, насыщается парами воды, и таким образом определение метана происходит в газовой среде с относительной влажностью 100%.

*Работа выполнена при частичной поддержке Министерства науки и высшего образования РФ в рамках выполнения работ по Государственному заданию ФНИЦ “Кристаллография и фотоника” РАН. Эксперименты проводились с использованием оборудования ЦКП ФНИЦ “Кристаллография и фотоника”.*

*Работа выполнена при частичной поддержке Министерства науки и образования РФ, номер темы FFSM-2021-0006.*

*Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.*

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Коган В.Т., Антонов А.С., Лебедев Д.С., Власов С.А., Краснюк А.Д. Прямое масс-спектрометрическое определение метана и его летучих гомологов в воде // Журнал технической физики. 2011. Т. 83. № 3. С. 132. (Kogan V.T., Antonov A.S., Lebedev D.S., Vlasov S.A., Krasnyuk A.D. Direct mass-spectrometric determination of methane and its homologues in water // Russ. J. Tech. Phys. 2013. V. 83. № 3. P. 132.)
2. Коган В.Т., Лебедев Д.С., Павлов А.К., Чичагов Ю.В., Антонов А.С. Портативный масс-спектрометр для прямого контроля газов и летучих соединений в пробах воздуха и воды // Приборы и техника эксперимента. 2011. № 3. С. 105. (Kogan V.T., Lebedev D.S., Pavlov A.K., Chichagov Yu.V., Antonov A.S. A portable mass spectrometer for direct monitoring of gases and volatile compounds in air and water samples // Instruments and Experimental Techniques. 2011. V. 54. № 3. P. 390.)
3. Kampbell D.H., Vandegrift S.A. Analysis of dissolved methane, ethane, and ethylene in ground water by a standard gas chromatographic technique // J. Chromatogr. Sci. 1998. Т. 36. № 5. С. 253.
4. Drozdova S., Ritter W., Lendl B., Rosenberg E. Challenges in the determination of petroleum hydrocarbons in water by gas chromatography (hydrocarbon index) // Fuel. 2013. V. 113. P. 527.
5. Lu W., Chou I. M., Burruss R. C. Determination of methane concentrations in water in equilibrium with sl methane hydrate in the absence of a vapor phase by in situ Raman spectroscopy // Geochim. Cosmochim. Acta. 2008. V. 72. №. 2. P. 412.
6. Gonzalez-Valencia R., Magana-Rodriguez F., Gerardo-Nieto O., Sepulveda-Jauregui A., Martinez-Cruz K., Walter Anthony K., Baer D., Thalasso F. In situ measurement of dissolved methane and carbon dioxide in freshwater ecosystems by off-axis integrated cavity output spectroscopy // Environ. Sci. Technol. 2014. V. 48. № 19. P. 11421.
7. Boulart C., Mowlem M.C., Connelly D.P., Dutasta J.P., German C.R. A novel, low-cost, high performance dissolved methane sensor for aqueous environments // Optics Express. 2008. V. 16. № 17. P. 12607.
8. Cadena-Pereda R.O., Rivera-Muñoz E.M., Herrera-Ruiz G., Gomez-Melendez D.J., Anaya-Rivera E.K. Automatic carbon dioxide-methane gas sensor based on the solubility of gases in water // Sensors. 2012. V. 12. № 8. P. 10742.
9. Kamieniak J., Randviir E.P., Banks C.E. The latest developments in the analytical sensing of methane // Trends Anal. Chem. 2015. V. 73. P. 146.
10. Егоров А.И., Казаченко В.П., Рогачев А.В., Яблоков М.Ю. Динамика начальных стадий формирования покрытий политетрафторэтилена и их свойства // Журн. физ. химии. 2002. Т. 76. № 11. С. 2085. (Egorov A.I., Kazachenko V.P., Rogachev A.V., Yablokov M. Yu. The dynamics of the initial stages of formation of polytetrafluoroethylene coatings and their properties // Russ. J. Phys. Chem. 2002. V. 76. № 11. P. 1898.)
11. Vasiliev A., Pavelko R., Gogish-Klushin S., Kharitonov D., Gogish-Klushina O., Pislakov A., Sokolov A., Samotaev N., Guarnieri V., Zen M., Lorenzelli L. Sensors based on technology “nano-on-micro” for wireless instruments preventing ecological and industrial catastrophes / Sensors for Environment, Health and Security / Ed. Baraton M.-I. Springer, 2009. P. 205.
12. Kravets L.I., Gilman A.B., Yablokov M. Yu., Shchegolikhin A.N., Mitu B., Dinescu G. Properties of poly(ethylene terephthalate) track membrane with a polymer layer obtained by electron beam dispersion of polytetrafluoroethylene in vacuum // High Temp. Mat. Proc. 2015. V. 19. P. 121.
13. Кравец Л.И., Яблоков М.Ю., Гильман А.Б., Щеголихин А.Н., Миту Б., Динеску Г. Микро- и нанофлюидные диоды на основе трековой мембраны из полиэтилентерефталата // Химия высоких энергий. 2015. Т. 49. № 5. С. 410. (Kravets L.I., Yablokov M. Yu., Gilman A.B., Shchegolikhin A.N., Mitu B., Dinescu G. Micro and nanofluidic diodes based on track-etched poly(ethylene terephthalate) membrane // High Energy Chemistry. 2015. V. 49. № 5. P. 367.)
14. Kravets L., Gainutdinov R., Gilman A., Yablokov M., Satulu V., Mitu B., Dinescu G. Morphology and wettability of polytetrafluoroethylene-like films deposited onto track-etched membrane surface in vacuum // Plasma Phys. Technol. 2018. V. 5. P. 110.
15. Kravets L.I., Gilman A.B., Yablokov M. Yu., Altynov V.A., Zagonenko V.F. Composite membranes with the hydro-

- phobic and hydrophilic layers // *J. Phys.: Confer. Ser.* 2018. V. 982. Article 012010.
16. *Kravets L., Yarmolenko M., Gainutdinov R., Yablokov M., Altynov V., Lizunov N.* Fabrication of composite membranes for water desalination by electron-beam deposition of a polytetrafluoroethylene-like coating on the surface of track-etched membrane // *High Temp. Mater. Processes.* 2020. V. 24. № 4. P. 239.
17. *Кравец Л.И., Гильман А.Б., Яблоков М.Ю., Алтынов В.А., Орелович О.Л.* Формирование композитных мембран, содержащих гидрофобные полимерные слои, методом электроннолучевого диспергирования в вакууме // *Химия высоких энергий.* 2016. Т. 50. № 6. С. 485. (*Kravets L.I., Gil'man A.B., Yablokov M.Y., Altynov V.A., Orelovitch O.L.* Formation of composite membranes containing hydrophobic polymer layers by electron-beam sputter deposition // *High Energy Chemistry.* 2016. V. 50. № 6. P. 460.)
18. *Vasiliev A.A., Yablokov M.Y., Sokolov A.V.* Prototype system for the detection of volatile hydrocarbons in water // *Proceedings.* 2018. V. 2. P. 734.
19. *Haynes W.M., Lide D.R., Bruno T.J.* *CRC Handbook of Chemistry and Physics.* CRC press, 2017.

УДК 543.07:61.616-7

## ОЦЕНКА ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ “ЭЛЕКТРОННОГО НОСА” ДЛЯ МОНИТОРИНГА ОТКЛОНЕНИЙ ПРИ ФУНКЦИОНАЛЬНОМ ОЖИРЕНИИ ДЕТЕЙ В УСЛОВИЯХ СТАЦИОНАРА. НАБЛЮДЕНИЯ ЗА ИЗМЕНЕНИЕМ СОСТОЯНИЯ ПРИ ЛЕЧЕНИИ

© 2023 г. Т. А. Кучменко<sup>a, b, \*</sup>, Е. С. Доровская<sup>a</sup>, Д. А. Менжулина<sup>c</sup>,  
Т. В. Чубаров<sup>c</sup>, И. А. Мураховский<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Воронежский государственный университет инженерных технологий  
просп. Революции, 19, Воронеж, 394036 Россия

<sup>b</sup>Институт геохимии и аналитической химии им. В.И. Вернадского Российской академии наук  
ул. Косыгина, 19, Москва, 119334 Россия

<sup>c</sup>Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко  
ул. Студенческая, 10, Воронеж, 394000 Россия

\*e-mail: tak1907@mail.ru

Поступила в редакцию 27.04.2022 г.

После доработки 26.05.2022 г.

Принята к публикации 26.05.2022 г.

Настоящая работа является продолжением исследования по применению химических газовых сенсоров и портативного “электронного носа” для диагностики ожирения и сопутствующих патологий у детей в условиях стационара. С помощью портативного прибора Bio-8 измерено 330 летучих профилей соединений кожи в области предплечья натошак в разном состоянии детей с различными заболеваниями в период прохождения стационарного обследования и лечения в эндокринологическом отделении. Мониторинг изменений профиля летучих соединений кожи в период пребывания в стационаре детей с ожирением позволил выделить приоритетные нарушения метаболизма при множественных патологических нарушениях и диагнозах по характерному набору химических биомаркеров процессов, надежно детектируемых в выделениях кожи на правом предплечье. Многопараметрические данные “электронного носа” обработаны методом главных компонент для оценки ранжирования результатов на группы “Норма” и “Ожирение с группой риска по развитию сахарного диабета (СД) 2 типа”. По высокоинформативным параметрам массива сенсоров оценены изменения химического состава газового профиля кожи на правом предплечье за период пребывания пациентов в стационаре и эффективность стандартных подходов в каждом конкретном случае, и тем самым повышена персонализация лечения. Предложены расчетные простые параметры и способ оценки нарушений липидного, углеводного обмена по сигналам восьми сенсоров над кожей при измерении в течение 200 с без отбора пробы. Чувствительность способа мониторинга изменений в метаболоме в условиях стационара составляет не менее 80%. Специфичность к нарушениям липидного обмена – 100%, СД 1 типа – 100%, при смешанных патологиях варьируется от 70 до 85%.

**Ключевые слова:** электронный нос, кожа, диагностика, нарушения липидного, углеводного обмена, стационар.

**DOI:** 10.31857/S0044450223020056, **EDN:** FVOJJN

Диагноз “ожирение” объединяет наследственные и приобретенные заболевания, связанные с избыточным накоплением жировой ткани в организме. Эта проблема касается всех слоев населения независимо от социальной и профессиональной принадлежности, возраста, места проживания и пола. Особенно тревожен для всех стран мира рост случаев ожирения у детей и подростков. Избыточный вес и ожирение у детей и молодых людей являются основными факторами риска развития у них хронических заболеваний, связаны с

повышенным риском ожирения, инвалидностью, серьезными заболеваниями во взрослом возрасте и преждевременной смертностью [1, 2]. Основной причиной детского ожирения является малоподвижный образ жизни [3], но следует отметить и другие факторы. Наиболее сложными являются нарушения метаболизма, приводящие к накоплению, отложению избыточного количества липидов [2]. В этом случае гораздо сложнее определить траекторию лечения, поддержания состояния и исключения тяжелых последствий таких наруше-

ний, в том числе развитие сахарного диабета 2 типа, сердечно-сосудистых заболеваний, заболеваний печени и желчевыводящих путей, толстой кишки и патологии пищевода.

При лептиновом механизме развития первичного ожирения помимо лептина в систему липостата включены инсулин, катехоламины, серотонин, холецистокинин, эндорфины. Отмечается высокий уровень гормонов, в том числе фильтруемых печенью. Эта особенность является важной для предполагаемого варианта дифференциации приоритетных проблем нарушений метаболизма с применением “электронного носа”. Гипотиреоидный механизм ожирения включается при недостаточности эффектов йодсодержащих гормонов щитовидной железы, что снижает интенсивность липолиза, скорость обменных процессов в тканях и энергетические затраты организма. В этом случае говорят о “ленивой печени”, при этом гормоны щитовидной железы могут находиться в норме. Такой вариант нарушения не приводит к значительному смещению летучего профиля и может быть дифференцирован по остаточному принципу исключения остальных. Надпочечниковый (глюкокортикоидный, кортизоловый) механизм ожирения включается вследствие гиперпродукции глюкокортикоидов в коре надпочечников. Под влиянием избытка глюкокортикоидов развивается гипергликемия, транспорт глюкозы в адипоциты и гликолиз. Инсулиновый механизм развития ожирения развивается вследствие прямой активации инсулином липогенеза в жировой ткани [4]. В этом случае также высок уровень продуктов метаболизма и превращения кортизола в крови, тканях и других выделениях организма. Надпочечниковый и инсулиновый механизмы ожирения значительно изменяют состав химических биомаркеров в выделениях кожи.

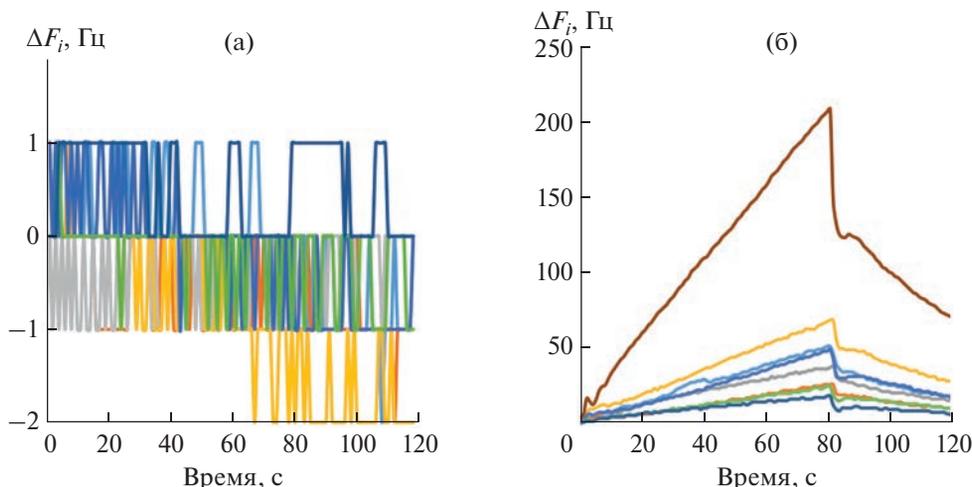
Основной задачей при поступлении пациентов в стационар эндокринологического отделения является установление наиболее вероятного механизма ожирения для выбора правильного пищевого, медикаментозного протокола помощи организму конкретного пациента. Для установления возможных механизмов нарушения метаболизма с накоплением жиров пациентам проводят биохимические исследования: получение липидограмм крови, определение уровней ферментов печени (аланинаминотрансфераза, АЛТ; аспаратаминотрансфераза, АСТ) в сочетании с ультразвуковым исследованием печени для исключения неалкогольной жировой болезни. Для диагностики дислипидемии у всех определяют уровень общего холестерина, уровни холестерина липопротеидов высокой и низкой плотности, триглицеридов в крови. Также всем пациентам с ожирением рекомендовано проведение стандартного перорального глюкозотолерантного теста с определением глюкозы натощак и через 120 мин. Проведение дополни-

тельных исследований (оценка гормонального профиля, магнито-резонансная томография головного мозга, молекулярно-генетические и цитогенетические методы) у детей и подростков с ожирением рекомендованы только при подозрении на гипоталамическую, синдромальную, эндокринную или моногенную формы ожирения. Гормональные исследования проводятся строго по показаниям.

В связи со сложностью анализов, травматичностью их для детей (забор крови из вены), перегруженности лаборатории в больнице, максимально проводят 2–3 забора биопроб (кровь, моча) при поступлении пациента, при проведении глюкозотолерантных тестов и при выписке. Однако часто этого недостаточно для оценки кратковременных действий и назначений, что значительно растягивает во времени корректировку лечения.

На сегодняшний день актуальна разработка неинвазивных способов диагностики состояния, доступных и быстрых, тем более учитывающих персональные особенности процессов и личности пациента. Это в свою очередь может позволить существенно сузить круг поиска проблем при диагностике на ранних этапах и привести к ускорению лечения. Одним из таких способов может стать диагностика по выделяющимся соединениям – химическому профилю летучих биомолекул. В предыдущем сообщении [5] мы показали перспективность применения химических сенсоров для быстрого и неинвазивного ранжирования состояния на группы “норма”, “угроза развития сахарного диабета (СД) 2 типа”, “СД 1 типа”. В то же время важнейшей задачей является получение информации о состоянии пациента не только при специальных диагностических процедурах, но и в спокойном его состоянии на всем протяжении пребывания в стационаре. До сих пор практически нерешаемой остается задача оценки влияния проводимых в стационаре мероприятий на состояние, изменение и глубину нарушений метаболических путей превращения липидов и углеводов атравматичными и неинвазивными методами. В связи с этим в настоящей работе изучали возможность классификации летучего профиля пациентов эндокринологического отделения детской больницы на группы “норма”, “нарушение липидного обмена”, “нарушение углеводного обмена”, т.е. с более детальной дифференциацией причин ожирения. Основной интерес заключался не в установлении факта нарушения, а именно в оценке состояния этого нарушения и гибкости, возможности его корректировки.

Непрерывный мониторинг в больнице проводится для обеспечения безопасности пациентов только в палатах интенсивной терапии [6]. По-



**Рис. 1.** Дрейф и изменение базовой линии сенсоров во время прогрева (а), при сканировании летучих соединений кожи сенсорами “электронный нос – диагност” (б). Каждая линия соответствует отклику одного сенсора в массиве.

следним актуальным трендом в стационарах становится применение носимых трекеров разного типа, включая смарт-часы [7, 8]. Проводится обоснование актуальности непрерывного контроля состояния пациентов с ожирением в условиях клиник [9].

Цель представленной части нашего долгосрочного исследования — оценка применения аналитической системы “электронный нос” на основе химических пьезосенсоров для повышения объема полезной диагностической информации в период пребывания пациентов с ожирением в стационаре.

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

**Пьезокварцевое микровзвешивание.** С помощью метода пьезокварцевого микровзвешивания можно детектировать большой набор легколетучих биомолекул, например спиртов, кетонов, органических кислот, аминокислот и др., выделяющихся кожей.

Для детектирования газового профиля кожи применяли портативный “электронный нос – диагност” (ЭНД) Bio-8 [10] (ООО “Сенсорика-Новые Технологии”, Россия). Аналитическая информация ЭНД Bio-8 представлена в виде хроночастотограмм, по которым контролируется стабильность сенсоров, полнота восстановления системы (рис. 1а), особенности сорбции и десорбции летучих соединений модификаторами сенсоров в режиме реального времени (рис. 1б).

Перед началом каждого нового измерения контролировали стабилизацию базовой линии каждого сенсора, дрейф должен изменяться не более чем на  $\pm 1$  Гц/с. Согласно методике внутреннего контроля стабильности каждого сенсора

в массиве и всего массива в совокупности периодически (один раз в неделю) или в случае повышенного дрейфа, значительного отклонения от паспортных данных базовых частот проводили стандартизацию массива сенсоров по 10 мкл пропанола-2/этилацетата и бензиламина х.ч. Стабильность массива сенсоров контролируется по форме и количественным критериям интегрального аналитического сигнала прибора на эти вещества. Повторяемость сигналов не более 5%, прецизионность — не более 15%.

Количественные параметры микровзвешивания рассчитываются сразу после измерения в программном обеспечении (ПО) прибора (MAG-Soft):

- максимальный аналитический сигнал сенсора ( $\Delta F_{\max}$ , Гц), характеризующий эффективность сорбции органических соединений на фазах сорбентов;
- площадь под хроночастотограммой  $i$ -ого сенсора,  $S_i$ , Гц·с для оценки вклада откликов каждого пьезосенсора в суммарный аналитический интегральный сигнал ЭНД;
- площадь “визуального отпечатка” сигналов массива сенсоров ЭНД,  $\Sigma S_{\text{в.о.}}$ , Гц·с; определяется суммарной массой адсорбированных фазами модификаторов легколетучих органических веществ за время измерения;
- доля веса сенсора в массиве,  $\omega(1...8)$ , % — оценивает вклад сигналов отдельного сенсора в суммарный аналитический сигнал ЭНД.

Качественные параметры микровзвешивания: параметр эффективности сорбции  $A_{i/j}$  — отношение максимальных сигналов отдельных пьезосенсоров  $\Delta F_i/\Delta F_j$  (где  $i, j$  — различные покрытия электродов) — позволяет оценить соотношение в про-

бе концентраций различных классов соединений и идентичен для разбавленных смесей паров ко-эффиценту селективности – отношению чувствительностей микровзвешивания веществ двумя пленками. Минимаксные значения параметров эффективности сорбции индивидуальных паров являются их качественными характеристиками.

Для расчета корреляции со стандартными клиническими показателями и построения прогнозирующей модели применяли совокупность информационных качественных и количественных параметров ЭНД:

Количественные параметры (25):	Качественные расчетные параметры (30):
Сигналы всех сенсоров (8 шт.): $\Delta F_{\max}$ (1–8), Гц	Параметры сорбции веществ массивом сенсоров $A_{i/j}$ (28 шт.)
Вклад сигналов отдельного сенсора в суммарный аналитический сигнал (доля веса), $\omega$ (1...8), % (8 шт.)	Кинетические параметры сорбции на сенсоре с фазой гидроксипатита (2 шт.): $a_{120/60}$ , $a_{60/80}$
$S_i$ , $\Sigma S_{B.O.}$ , Гц·с	
Итого 55 параметров	

Измерительными элементами являются химические сенсоры с базовыми частотами колебания кварца ЭНД, равными  $10 \pm 1$  МГц (ООО “Пьезо”, Москва).

В качестве модификаторов пьезосенсоров выбрали фазы карбоксилированных углеродных нанотрубок (сенсоры 1 и 8), нитрата оксида циркония (сенсоры 2 и 7), наноструктурированного биогидроксипатита  $Ca_5(PO_4)_3OH$  (сенсоры 4 и 5), полиэтиленгликоль сукцината (сенсор 6), дициклогексан-18-краун-6 (сенсор 3) в составе коммерческого набора Bio<sup>®</sup> (ООО “Сенсорика-Новые Технологии”, Россия).

**Характеристика объектов исследования.** Исследование проходило на базе Воронежской детской клинической больницы ВГМУ им. Н.Н. Бурденко с 09.01.2020 по 26.06.2021. С помощью прибора “электронный нос – диагност” Bio-8 с выбранным массивом сенсоров измерили 380 летучих профилей соединений кожи в области предплечья в разном состоянии детей с различными заболеваниями в период прохождения стационарного обследования и лечения в эндокринологическом отделении.

Каждое измерение длилось в течение 200 с, до 80 с проводилась нагрузка сенсоров посредством поднесения прибора к коже пациента в области предплечья на внутренней стороне, а по истечении данного времени происходило наблюдение

за самопроизвольной десорбцией летучих биомолекул из открытой ячейки с продолжением фиксирования их откликов.

Для правильной оценки состояния и маркировки профиля летучих молекул кожи пациента использовали диагноз врача и результаты обследования медицинской лаборатории. Для каждого человека измеряли летучий профиль только на правом предплечье натошак, так как именно эта позиция контроля наиболее пригодна для решения поставленной задачи (подробное обоснование дано в сообщении [5]). Изучали метаболический профиль 35 пациентов в возрасте от 5 до 17 лет с различными эндокринными нарушениями, в том числе 14 – с ожирением, 23 человека добровольцев в возрасте от 7 до 18 лет без нарушений и один взрослый с предполагаемым нарушением работы печени по наличествующим диагнозам. Пример маркировки и описания состояния для проб исследуемых добровольцев из обучающей выборки представлен в табл. 1. Характеристика условий детектирования химических биомаркеров кожи выбранных пациентов дана в табл. 2.

Коммерческий набор сенсоров Bio<sup>®</sup> предварительно обучали по индивидуальным веществам, которые могут свидетельствовать о нарушениях, а также учитывали характеристики чувствительности и селективности, установленные ранее для других биопроб [11] (подробно описано в сообщении [5]).

Исследования поддержаны этическим комитетом ВГМУ им. Н.Н. Бурденко и родителями при госпитализации детей в письменных соглашениях в ВДКБ. Добровольцы также подписывали соглашение о добровольном участии в эксперименте.

**Стандартные клинические лабораторные исследования.** Всем испытуемым на базе клинической лаборатории ВДКБ ВГМУ им. Н.Н. Бурденко проводили стандартные исследования: выполняли биохимический анализ крови на анализаторе BS-120, общий анализ мочи, общий анализ крови, проводили глюкозо-толерантный тест, определяли половые гормоны и гормоны, вырабатываемые щитовидной железой.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В сообщении [5] о результатах исследования по применению “электронного носа – диагноста” для мониторинга причин ожирения у детей показано, что детектирование летучих соединений кожи с применением массива газовых чувствительных сенсоров позволяет с высокой надежностью установить отклонение от нормы и вероятность отклонения метаболизма с отягчением развития сахарного диабета 2 типа. При этом пациенты с патологией иной природы (сахарный

**Таблица 1.** Характеристика некоторых пациентов из обучающей выборки

Пациенты, маркировка проб	Возраст, лет	Диагноз				
		наличие и тип ожирения	диабет	неалкогольная жировая болезнь печени	расстройство вегетативной нервной системы	реактивный панкреатит
V13	50	–	Нет	+	–	–
V14	18	–	Нет	–	–	–
V15	18	–	Нет	–	–	–
V16	18	–	Нет	–	–	–
V2	17	Морбидное	Группа риска	+	+	+
V3	10	2 степени	Группа риска	–	+	+
V5	17	–	Нет	–	+	–
V6	14	–	1 типа, лабильное течение	–	–	–
V7	17	3 степени	Группа риска	–	–	+
V9	17	3 степени	Впервые выявленный, декомпенсация	+	+	–

диабет 1 типа) отличаются от первых двух групп. Применение сенсоров для повышения надежности диагностики отклонений при ожирении детей значительно повышает экспрессность исследования и выбора верных траекторий дальнейшего лечения и его корректировки. Однако не менее важно контролировать отклик организма на выбранную терапию. В связи с этим наблюдали пациентов эндокринологического отделения ВДКБ ВГМУ им. Н.Н. Бурденко в течение всего срока их пребывания в отделении. На этапе предварительного исследования установлены условия сканирования летучего профиля кожи у детей с ожирением: натощак или спустя 2.5–3 ч после еды, на тыльной стороне правого предплечья в течение 80 с. Из 55 регистрируемых и расчетных параметров ЭНД выбраны наиболее информативные, по которым достигнуто максимально эффективное деление на группы “Норма”, “СД 1 типа” и “Ожирение с группой риска по развитию СД 2 типа” по сигналам сенсоров в массиве Bio<sup>©</sup>:  $A_{1/5}$ ,  $A_{1/8}$ ,  $A_{2/5}$ ,  $A_{2/6}$ ,  $A_{2/8}$ ,  $A_{3/5}$ ,  $A_{4/5}$ ,  $A_{6/8}$ ,  $A_{7/8}$ ,  $\omega_3$ ,  $\omega_4$ ,  $\omega_5$ ,  $\omega_8$ .

Установлено, что ранжирование на классы на момент выписки пациентов из стационара изменяется по сравнению с наборами групп при поступлении (рис. 2а, б). Для установления смещения состояния построена МГК-модель по наиболее информативным параметрам и измерениям, которые проводили натощак на правой руке (рис. 2).

По полученному графику счетов видно, что наиболее близко к группе “Норма” при выписке приблизился пациент В2, страдающий нарушением липидного и углеводного обмена, ожирени-

ем и находящийся при поступлении в группе “Ожирение с группой риска по развитию СД 2 типа”. Это значит, что для этого пациента мероприятия в стационаре положительно влияют на метаболизм, приближая его к нормальному.

Проведено построение МГК-модели для каждого из пациентов в обучающей выборке и дана оценка изменению его состояния в динамике относительно группы “Норма”. На рис. 3 приведен график счетов, на котором отображено изменение состояния пациента В2, страдающего нарушением липидного обмена, в динамике прохождения стационарного лечения. На графике (рис. 3) можно выделить 5 областей:

– Группа I объединяет измерения газового профиля людей, не страдающих ожирением, для которых индекс тела и биохимические показатели в норме (группа “Норма”);

– Группа II объединяет измерения пациента в первые дни после поступления в стационар и значения ему лечения, также в эту группу попадает испытуемый В13, у которого установлена неалкогольная жировая болезнь печени. У пациента В2 в ходе обследования также поставлен данный диагноз;

– Группа III объединяет пробы легколетучего профиля пациента В2 в середине прохождения лечения. Пробы, входящие в данную группу, были получены натощак без принятия медикаментов;

– Группа IV объединяет пробы пациента В2 на момент выписки. Как видно по графику счетов, на выходе состояние пациента значительно улуч-

**Таблица 2.** Характеристики проб пациентов, получающих лечение в стационаре

Шифр пациента	Шифр пробы	Число дней пребывания в стационаре	Описание состояния при регистрации летучих соединений
В2	В2Р8*	2	Натошак
	В2Р12	3	Натошак
	В2Р36	10	Натошак
	В2Р36/2	10	Через 3 ч после еды
В5	В5Р1	1	Натошак
	В5Р4	7	Натошак
В6	В6Р3	1	Натошак
	В6Р4	2	Через 3 ч после еды
	В6Р5	3	Натошак
В7	В7Р3	1	Натошак
	В7Р5	2	Натошак
	В7Р6	3	Через 3 ч после еды
	В7Р9	4	Натошак
	В7Р13	5	Натошак
	В7Р17	8	Натошак
	В7Р19	9	Натошак
	В7Р22	10	Натошак
В9	В9Р6	1	Натошак
	В9Р7	2	Натошак
	В9Р8	2	Через 3 ч после еды
	В9Р11	3	Натошак
	В9Р17	6	Натошак
	В9Р20	7	Натошак
	В9Р22	8	Через 3 ч после еды
	В9Р23	9	Натошак

• Буква “Р” в шифре пробы означает, что легколетучий профиль измеряли на правой руке.

шилось – приблизилось к группе “норма”, поэтому можно судить о положительном влиянии подобранного лечения и режима питания на организм пациента;

– Группа V объединяет пробы пациента В2, находящегося в состоянии эмоционального возбуждения. Особенностью группы V является доминирующее присутствие гормонов стресса (адреналин, норадреналин) или продуктов их метаболизма в выделениях кожи.

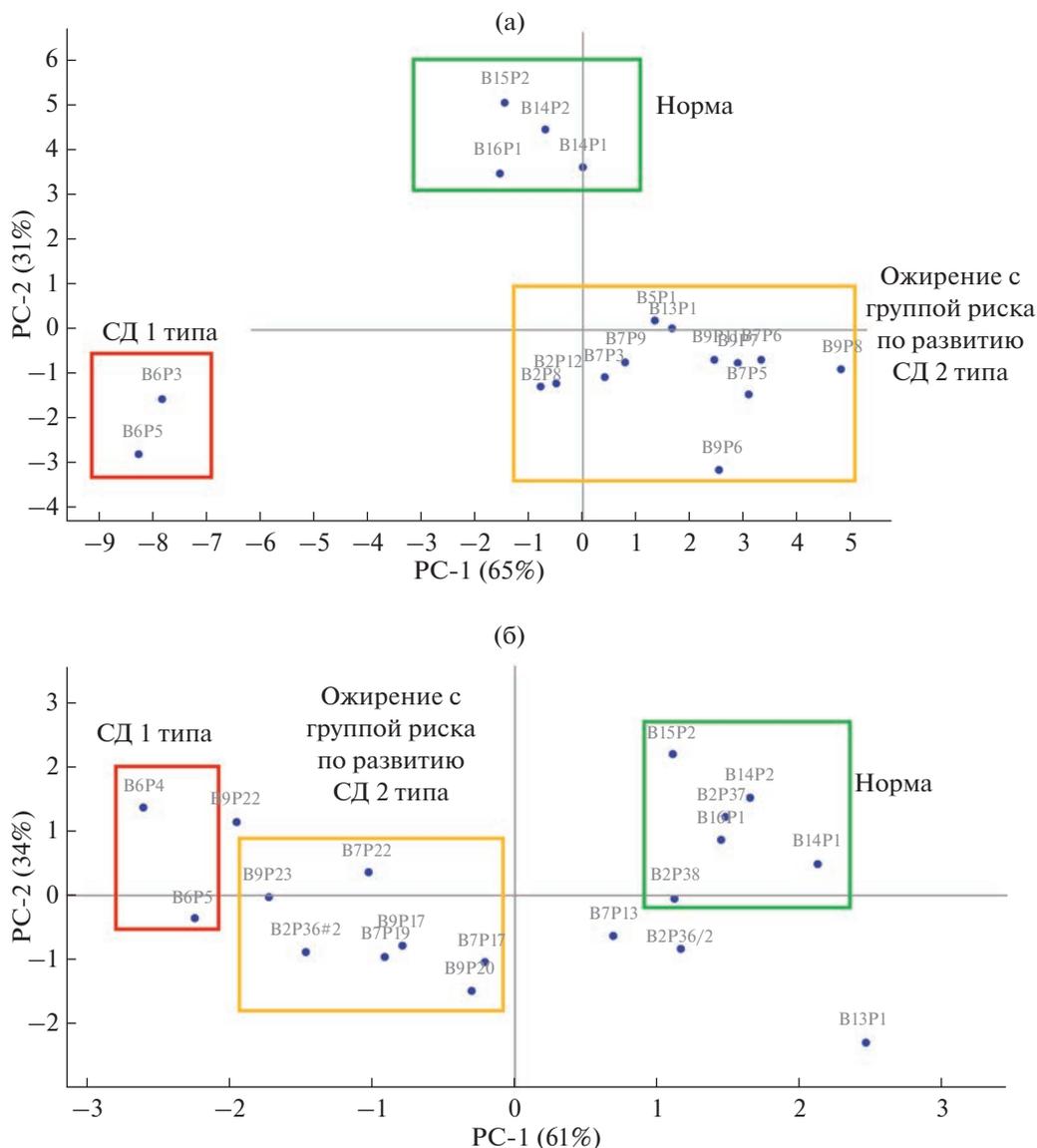
Состояние пациента В2 по результатам сканирования летучего профиля сенсорами ЭНД на момент выписки относительно скомпенсировано после проведения лечения. Это говорит о не критичном нарушении метаболизма, которое может на данном этапе и состоянии быть скорректиро-

вано нелекарственными подходами и регулировкой режимов питания и подвижности.

Рассмотрено изменение состава летучих соединений по МГК-модели в динамике для пациента В7, который страдает нарушением углеводного и липидного обмена, отнесенного при поступлении в группу “Ожирение с группой риска по развитию СД 2 типа” (рис. 4). На полученном графике счетов можно выделить три области (рис. 4):

– Группа I объединяет измерения газового профиля людей группы “Норма”;

– Группа II объединяет измерения пациента В7 в первые дни после поступления в стационар и назначения ему лечения, также в эту группу попа-



**Рис. 2.** Графики счетов МГК-модели, связанные с состоянием пациентов стационара на момент поступления (а) и при выписке (б).

дает испытуемый В13, у которого установлена неалкогольная жировая болезнь печени;

– Группа III объединяет измерения газового профиля кожи правой руки пациента В7 во второй половине лечения и при выписке. Можно заключить, что от момента поступления и до выписки качественно меняется состав легколетучего метаболома, что указывает на наличие определенного отклика организма на лечение и диету, но значимого смещения состояния к норме, как у пациента В2, не зафиксировано, т.е. необходима корректировка лечебной тактики.

Аналогично рассмотрена МГК-модель для пациента В9 с нарушениями липидного и углеводного обмена с впервые выявленным сахарным

диабетом 2 типа, находящегося на стадии декомпенсации (рис. 5). В этом случае пробы можно разделить на четыре группы:

– Группа I объединяет измерения газового профиля людей из группы “Норма”;

– Группа II объединяет измерения пациента В9 в первые дни после поступления в стационар и назначения ему лечения, также в эту группу попадает испытуемый В13, у которого установлена неалкогольная жировая болезнь печени;

– Группа III объединяет пробы газового профиля пациента В9, находящегося во второй половине стационарного лечения. Как видно из графика, полученное лечение качественно меняет состав легколетучего метаболома организма, но

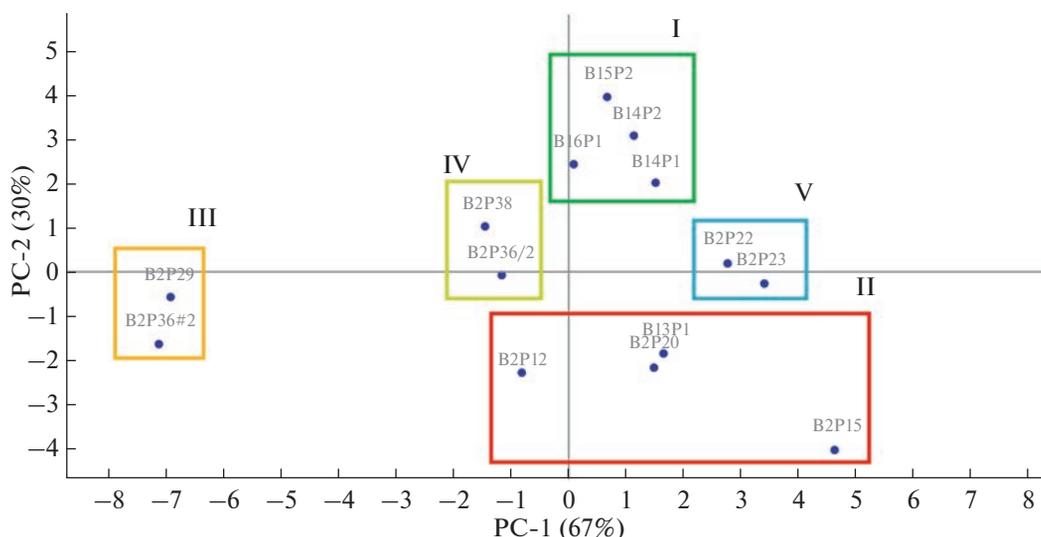


Рис. 3. График счетов, отображающий изменение состояния пациента В2 в динамике прохождения лечения.

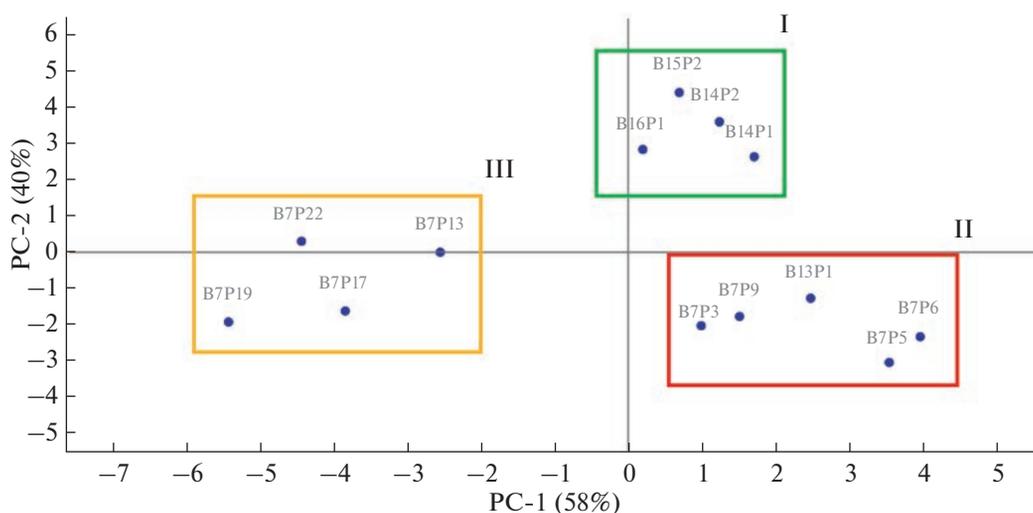


Рис. 4. График счетов, отображающий изменение состояния пациента В7 в динамике прохождения стационарного лечения.

значимо к группе “Норма” состояние на выписке не приблизилось;

– Группа IV объединяет пробы пациента В9 в момент после принятия натошак лекарственных средств (капельница). При этом заметно смещение таких проб в сторону нормы, т.е. употребление назначенных лекарств положительно влияет на состояние организма пациента в конкретный момент времени. В то же время по окончании стационарного лечения смещения проб газового профиля к норме, как у пациента В2, не установлено, т.е. организм слабо поддается компенсации при назначенном лечении.

Для пациента В6, страдающего сахарным диабетом 1 типа в лабильном течении, на стадии коррективки дозы вводимого инсулина согласно МГК-модели аналогично наблюдается малая эффективность лечения или изменение состояния во время пребывания в стационаре (рис. 6). В данном случае пробы ранжируются на три группы: группа I – “Норма”; группа II объединяет пробы газового профиля пациента В13, у которого установлена неалкогольная жировая болезнь печени; к группе III относятся пробы летучего метаболома пациента В6, находящегося на стадии начала подбора и регулирования дозы инсулина. Как можно заметить по графику счетов (рис. 6), на

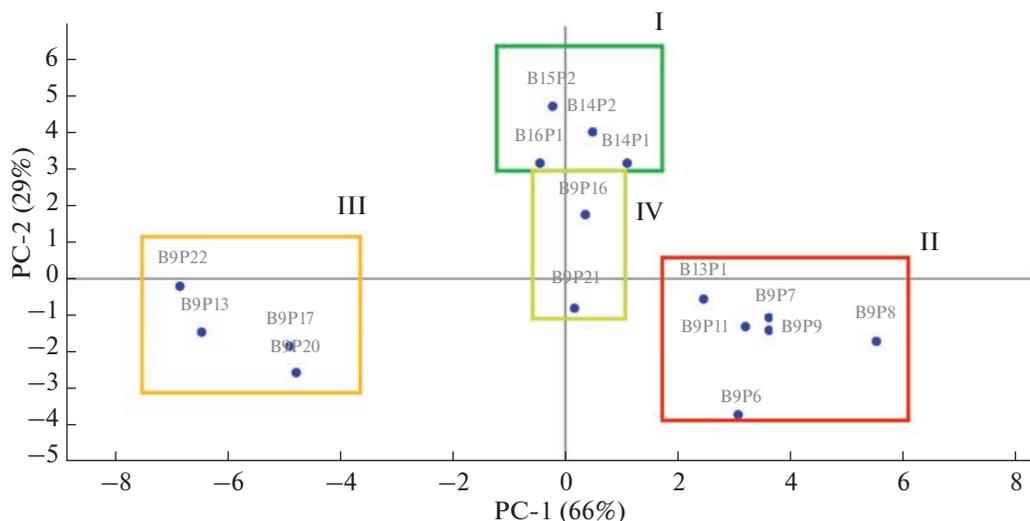


Рис. 5. График счетов, отображающий изменение состояния пациента В9 в динамике прохождения лечения.

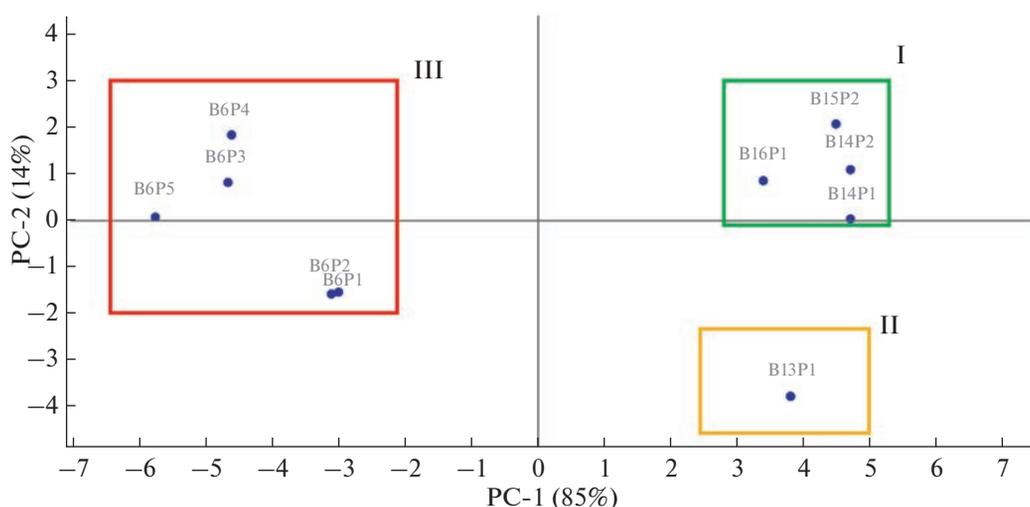


Рис. 6. График счетов, отображающий изменение состояния пациента В6 в динамике прохождения лечения.

этапе измерений нет смещения проб к группе I, поэтому можно говорить о необходимости дальнейшей корректировки дозы.

Графики счетов для пациентов В2, В7 и В9 имеют схожий характер, следовательно, по логике нашего подхода состояние пациентов и их диагнозы должны быть идентичными, что соответствует установленным для них диагнозам в медицинском описании.

Примеры показывают, что пациенты эндокринологического профиля из одной группы условного первичного деления по-разному изменяют свое состояние и при проведении типовых исследований, и корректировок в стационаре, т.е. на-

лицо персональная особенность протекания процессов у пациентов.

По совокупности всех данных установлены границы принятия решения о ранжировании результатов сканирования летучего профиля рук детей на группы с более конкретным описанием нарушения метаболических реакций, которые приводят к ожирению: “Норма”, “Нарушение липидного обмена”, “Нарушение углеводного обмена” (табл. 3). Из табл. 3 видно, что области многих параметров частично перекрываются, поэтому при ранжировании проб на классы нужно использовать именно совокупность оптимизированных параметров.

Оценили возможность разработки простого алгоритма для быстрого принятия решения лече-

**Таблица 3.** Границы параметров “электронного носа” для ранжирования биопроб на классы ( $n = 5$ ,  $\alpha = 0.05$ )

Параметр	Номер на диаграмме	“Норма”	“Нарушения липидного обмена”	“Нарушения углеводного обмена”
$A_{1/5}$		$0.27 \pm 0.02$	$0.22 \pm 0.01$	$0.15 \pm 0.01$
$A_{1/8}$		$0.47 \pm 0.06$	$0.59 \pm 0.04$	$0.47 \pm 0.03$
$A_{2/5}$		$0.25 \pm 0.03$	$0.25 \pm 0.01$	$0.18 \pm 0.01$
$A_{2/6}$	1	$1.3 \pm 0.1$	$0.97 \pm 0.03$	$1.0 \pm 0.1$
$A_{2/8}$	2	$0.43 \pm 0.02$	$0.66 \pm 0.03$	$0.58 \pm 0.03$
$A_{3/5}$	4	$0.84 \pm 0.08$	$0.92 \pm 0.04$	$0.62 \pm 0.04$
$A_{4/5}$	5	$0.93 \pm 0.09$	$1.1 \pm 0.1$	$0.74 \pm 0.03$
$A_{6/8}$	3	$0.33 \pm 0.01$	$0.69 \pm 0.04$	$0.56 \pm 0.04$
$A_{7/8}$		$0.34 \pm 0.04$	$0.45 \pm 0.03$	$0.39 \pm 0.03$
$\omega_3$		$20 \pm 1$	$21 \pm 1$	$19 \pm 1$
$\omega_4$		$22 \pm 2$	$26 \pm 1$	$23 \pm 1$
$\omega_5$		$24 \pm 1$	$23 \pm 1$	$30 \pm 1$
$\omega_8$		$13 \pm 1$	$9 \pm 1$	$10 \pm 1$

щим врачом без подробного анализа всей совокупности информативных данных, которые автоматически рассчитываются в программном обеспечении ЭНД [12]. Для этого в границах вариации каждого из параметров для выбранных групп их пронормировали дважды. При этом из набора исключили параметры, которые сближают данные из-за их минимального вклада в ранжирование на выбранные группы. Пять значительно различающихся для групп нормированных параметров тесно связаны с природой выделяющихся соединений. Их совокупность является типовым “следом” набора химических веществ для групп “Норма”, “Нарушения липидного обмена”, “Нарушения углеводного обмена” (табл. 4).

По всей выборке данных пациентов, которые по диагнозам отнесены в одну группу (особенно “Норма”), установлены надежные границы вариации суммарного показателя – индекса (S.I.), отражающего особенность состава летучих соединений кожи, фиксируемых сенсорами ЭНД из набора Bio<sup>©</sup> (табл. 4). Установлено, что графические типовые “следы” смеси соединений, выделяемых кожей добровольцев из разных групп,

значительно различаются и отражают нарушения нормальной траектории метаболических процессов липидного и углеводного обмена. Значительно выделяется и суммарный показатель набора летучих веществ кожи для группы “Нарушения липидного обмена”. Это доказывает высокую чувствительность набора сенсоров ЭНД к веществам-маркерам нарушений липидного обмена и правильность методологии разработки подходов для этих исследований.

Проследили устойчивость методики тест-расчета и оценки нарушений без МГК-модели по данным, которые непосредственно регистрируются в программном обеспечении прибора, а также информативность получаемых данных для педиатра во время нахождения в стационаре (табл. 5). Это – наиболее простые расчетные данные, не требующие моделирования и специального программного обеспечения прибора. Может ли предложенный подход решить главные задачи, которые интересуют специалистов при мониторинге состояния пациентов во время пребывания в стационаре – оценить изменения с момента последнего контроля; влияние соблюдения правил

**Таблица 4.** Типовые “следы” химического состава смеси летучих соединений кожи для установления нарушения метаболизма при ожирении

Типовые “следы” летучих соединений кожи	Наименование групп	Границы суммарного индекса S.I.
	<p>Ряд 1 – группа “Норма”</p> <p>Ряд 2 – группа “Нарушения липидного обмена”</p> <p>Ряд 3 – группа “Нарушения углеводного обмена”</p>	<p>1.0–20</p> <p>60–100</p> <p>0–0.80</p>

питания на состояние и метаболические пути; правильность подбора препаратов, назначений; уточнение диагноза?

По данным для пяти пациентов и одного добровольца, который соблюдал диету в одинаковый с пациентами период времени, оценили информативность и правильность предложенных качественных показателей: “следа” летучих соединений кожи и суммарного индекса метаболизма S.I. Правильность данных оценивали по предсказанию отнесения к выбранным группам и установленному диагнозу нарушения углеводного или липидного обмена (табл. 6). Установили, что наиболее надежно выявляется доминирующее нарушение метаболического пути превращения липидов. Сенсоры в массиве ЭНД хорошо настроены именно на мониторинг этой патологии. При этом чувствительность реакции сенсоров на изменения состава летучих соединений кожи также велика и позволяет отследить влияние диеты на степень патологии, выявить сопутствующие изменения. Подход позволил выявить неспецифическое нарушение липидного обмена у взрослого добровольца, которого следовало бы в обучающей выборке отнести в группу с угрозой риска нарушения липидного обмена. Результаты биохимического анализа крови подтвердили предположение. У добровольца зафиксирован завышенный уровень гли-

церидов, холестерина высокой и низкой плотности, АЛТ. Это с высокой вероятностью свидетельствует о серьезных нарушениях метаболического пути липидов в печени, формирования угрозы развития ожирения. Чувствительность способа мониторинга изменений в метаболизме в условиях стационара составляет не менее 80%. Специфичность к нарушениям липидного обмена – 100%, СД 1 типа – 100%, при смешанных патологиях варьируется от 70 до 85%.

\*\*\*

В ходе систематического 4-летнего исследования положительно оценена возможность проведения мониторинга газовой смеси соединений, выделяемой кожей на предплечье рук, без предварительного разделения и отбора при помощи массива восьми пьезосенсоров с наноструктурированными модификаторами на сенсорах “электронного носа – диагноста”. Положительно оценена возможность применения подхода сканирования летучего профиля кожи на предплечье в течение 3–6 мин для ранжирования детей с ожирением на классы, связанные с важнейшими социальными значимыми заболеваниями и состояниями с нарушением липидного и углеводного обмена. Предложены простые параметры, рассчитываемые в программном обеспечении ЭНД, которые позво-

**Таблица 5.** Изменения нормированных характеристик “электронного носа – диагноста” для пациентов эндокринологического отделения с разными патологиями и нормы

Маркер проб	Точка контроля	Показатели состава смесей веществ кожи						“След” летучих соединений кожи
		$A_{2/6}$	$A_{2/8}$	$A_{6/8}$	$A_{3/5}$	$A_{4/5}$	S.I.	
B2	Поступление	1.1	0.41	0.39	0.92	1.1	0.10	
	Выписка	1.0	0.57	0.54	0.65	0.75	0.10	
B3	Поступление	0.95	0.64	0.68	1.0	1.2	9	
	Выписка	0.96	0.64	0.67	0.55	0.68	0.10	
B6	Поступление	1.1	0.66	0.57	0.65	0.76	0.50	
	Выписка	0.91	0.61	0.67	0.54	0.68	0.10	
B7	Поступление	0.90	0.67	0.74	0.85	0.99	4	
	Выписка	1.1	0.52	0.49	0.62	0.76	0.10	
B9	Поступление	0.86	0.79	0.92	0.89	1.1	100	
	Выписка	0.98	0.52	0.53	0.58	0.73	0	
B13	Начало контроля (кривая пунктир)	1.0	0.66	0.66	0.90	1.1	14	
	Выход после диеты	0.96	0.53	0.60	0.87	0.90	9	

\* Пунктирной линией отмечены данные при поступлении в стационар, сплошной – при выписке.

**Таблица 6.** Оценка надежности предложенных параметров для быстрого мониторинга состояния (в таблице перечислены установленные нарушения обмена по разным параметрам массива сенсоров)

Результаты	Маркировка проб					
	B2	B3	B6	B7	B9	B13
Суммарный индекс S.I.	Углеводный обмен	Липидный и углеводный обмен	Углеводный обмен	Норма/углеводный обмен	Липидный; углеводный неясный	Норма
“След” летучих соединений кожи	Углеводный обмен	Липидный и углеводный обмен	Углеводный обмен	Липидный обмен	Липидный; начальный углеводный обмен	Липидный обмен/норма
Комментарий	Углеводный обмен, не является функциональным	Липидный обмен, корректируется в стационаре	Устойчивая патология, не корректируется	Липидный обмен, корректируется в стационаре	Липидный обмен, корректируется в стационаре	Хорошо корректируется диетой
Соответствие диагнозу	Не соответствует	+	+	Сложно принять решение	+	+

ляют наблюдать изменения метаболических процессов в условиях стационара у пациентов с ожирением с применением портативного прибора с быстрым и простым измерением летучих соединений кожи. Исследование позволяет говорить о новых возможностях больницы медицины с применением современных технологий и алгоритмов обработки данных от сложных до простых с выраженной персонализацией.

*Работа частично выполнена в рамках гранта “УМНИК-2019” з/к №15477ГУ/2020 от 04.07.2020 г.*

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Dietz W.H.* Health consequences of obesity in youth: Childhood predictors of adult disease // *Pediatrics*. 1998. V. 101. P. 518.
2. *Elgar F.J.* Validity of self-reported height and weight and predictors of bias in adolescents // *J. Adolesc. Health*. 2005. V. 37. p. 371.
3. Подростковое ожирение и связанное с ним поведение: тенденции и социальные неравенства в Европейском регионе ВОЗ, 2002–2014 годы: наблюдения по итогам совместного межнационального исследования ВОЗ “Поведение детей школьного возраста в отношении здоровья” (HBSC). URL: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/329418> (дата обращения 14.02.2022).
4. *Литвицкий П.Ф.* Патолофизиология: Учебник: 2-е изд., испр. и доп. М.: ГЭОТАР-МЕД, 2003. Т. 1.
5. *Кучменко Т.А., Доровская Е.С., Менжулина Д.А., Чубаров Т.В.* Оценка возможности применения “электронного носа” для мониторинга отклонений при функциональном ожирении детей в условиях стационара. Неинвазивная диагностика без отбора проб // *Журн. аналит. химии*. 2022. Т. 77. № 12. <https://doi.org/10.31857/S0044450222120088>
6. *Poncette Akira-Sebastian, Wunderlich M. M., Spies C., Heeren P., Vorderwülbecke G., Salgado E., Kastrup M., A Feufel M., Balzer F.* Patient monitoring alarms in an intensive care unit: observational study with do-it-yourself instructions // *J. Med. Internet Res.* 2021. T. 23. V. 5. p. 26494. <https://doi.org/10.2196/26494>
7. *Weenk M., van Goor H., Frietman B., Engelen L.J., van Laarhoven C.J., Smit J., Bredie S.J., van de Belt T.H.* Continuous monitoring of vital signs using wearable devices on the general ward: Pilot study // *JMIR mHealth and uHealth*. 2017. T. 5 V. 7. p. 91. <https://doi.org/10.2196/mhealth.7208.PMID28679490>
8. *Weenk M, Bredie S.J., Koeneman M., Hesselink G., van Goor H, van de Belt T.H.* Continuous monitoring of vital signs in the general ward using wearable devices: Randomized controlled trial // *J Med. Internet Res.* 2020. T. 22. V. 6. p. 15471.

- <https://doi.org/10.2196/15471> PMID:32519972;PMCID: PMC7315364
9. *Rossum M.C., Vlaskamp L.B., Posthuma L.M.* Adaptive threshold-based alarm strategies for continuous vital signs monitoring // *J. Clin. Monit. Comput.* 2022. Т. 36. V. 2. p. 407.  
<https://doi.org/10.1007/s10877-021-00666-4>
  10. *Кучменко Т.А., Доровская Е.С., Менжулина Д.А., Умарханов Р.У.* Мобильное устройство на основе массива сенсоров для анализа биопроб малого объема. Патент на изобретение 2764964 С1. Заявка № 2021110885 от 16.04.2021. Оpubл. 24.01.2022.
  11. *Кучменко Т.А., Доровская Е.С., Босикова Ю.Н., Сметанкина А.В., Битюкова В.В.* Применение “электронного носа” на пьезосенсорах для сканирования летучих соединений гинекологических проб // *Журн. аналит. химии.* 2021. Т. 76. № 7. С. 634. (*Kuchmenko T.A., Dorovskaya E.S., Bosikova Y.N., Smetankina A.V., Bityukova V.V.* Application of an electronic nose based on piezoelectric sensors for scanning volatile compounds of gynecological tests // *J. Anal. Chem.* 2021. V. 76. № 7. P. 868.)
  12. *Кучменко Т. А., Мураховский И. А., Менжулина Д. А.* Программа “Health by smell of skin (Hsmellsoft)” для фиксации, расчета, представления и описания данных односенсорного гаджета. Свидетельство о регистрации программы для ЭВМ 2021662698, 03.08.2021. Заявка № 2021616688 от 29.04.2021.

НОВЫЕ КНИГИ ИЗДАТЕЛЬСТВА JOHN WILEY & SONS, LTD

DOI: 10.31857/S0044450223030167, EDN: FVSSJU

1. Analytical Techniques for the Elucidation of Protein Function. Eds. Suetake I., Sharma R., Hojo H. Wiley, 2023. 356 p.
2. Ziegler L. Principles of Linear and Nonlinear Optical Spectroscopy. Wiley, 2023. 356 p.
3. Singh V.K., Tripathi D.K., Deguchi Y., Wang Z. Laser Induced Breakdown Spectroscopy (LIBS): Concepts, Instrumentation, Data Analysis and Applications. Wiley, 2023. 992 p.
4. Schwedt G., Schreiber J. Taschenatlas der Analytik, 4 Auflage. Wiley, 2023. 276 p.
5. Mass Spectrometry for Lipidomics: Methods and Applications. Eds. Holcapek M., Ekroos K. Wiley, 2023. 720 p.
6. Kościelniak P. Calibration in Analytical Science: Methods and Procedures. Wiley, 2023. 360 p.
7. Light Sheet Fluorescence Microscopy. Eds. Reynaud E.G., Tomancak P. Wiley, 2023. 300 p.
8. Fleischhauer I. Einführung in die Gute Laborpraxis: GLP-Handbuch für Praktiker. Wiley, 2023. 250 p.
9. Spectroscopy and Computation of Hydrogen-Bonded Systems. Eds. Wójcik M.J., Ozaki Y. Wiley, 2023. 576 p.
10. Hajalilou A., Tavakoli M., Parvini E. Magnetic Nanoparticles: Synthesis, Characterization and Applications. Wiley, 2023. 352 p.
11. Leading Edge Techniques in Forensic Trace Evidence Analysis: More New Trace Analysis Methods. Ed. Blackledge R.D. Wiley, 2022. 352 p.
12. Rivers D.B., Dahlem G.A. The Science of Forensic Entomology, 2nd Ed. Wiley, 2022. 544 p.
13. Kelley F.M. Condensed-Phase Molecular Spectroscopy and Photophysics, 2nd Ed. Wiley, 2022. 352 p.
14. Morrin A., Diamond D. Spreadsheet Applications in Chemistry Using Microsoft Excel: Data Processing and Visualization, 2nd Ed. Wiley, 2022. 432 p.
15. Årnes A. Cyber Investigations. Wiley, 2022. 256 p.
16. Capillary Electrophoresis Mass Spectrometry for Proteomics and Metabolomics: Principles and Applications. Eds. Ramautar R., Chen D.D.Y. Wiley, 2022. 400 p.
17. Burshtein Z. Physics, Optics, and Spectroscopy of Materials. Wiley, 2022. 544 p.
18. Bioanalytical Aspects in Biological Therapeutics. Eds. Xu X., Xu W. Wiley, 2022. 400 p.
19. Wanner G. A Practical Guide to Scanning Electron Microscopy in the Biosciences. Wiley, 2022. 416 p.
20. Shindo D., Tomita T. Material Characterization Using Electron Holography. Wiley, 2022. 240 p.
21. Holze R. Physikalisch-Chemisches Praktikum. Wiley, 2022. 320 p.
22. Burnt Human Remains: Recovery, Analysis, and Interpretation. Eds. Ellingham S., Adserias-Garriga J., Zapico S.C., Ubelaker D.H. Wiley, 2022. 496 p.
23. Jenke D. Extractables and Leachables: Characterization of Drug Products, Packaging, Manufacturing and Delivery Systems, and Medical Devices. Wiley, 2022. 448 p.
24. Sultan K. Practical Guide to Materials Characterization: Techniques and Applications. Wiley, 2022. 448 p.
25. Yarkov A. <sup>1</sup>H NMR of Organic Compounds 2014. Wiley, 2022. 360 p.
26. Robien W. <sup>13</sup>C NMR of Organic Compounds, 2nd Ed. Wiley, 2022. 360 p.
27. Molecular Fluorescent Sensors for Cellular Studies. Ed. New E.J. Wiley, 2022. 304 p.
28. Thermal Analysis of Polymeric Materials: Methods and Developments. Eds. Pielichowski K., Pielichowska K. Wiley, 2022. 688 p.
29. Magnetic Resonance Microscopy: Instrumentation and Applications in Engineering, Life Science, and Energy Research. Eds. Haber-Pohlmeier S., Blumich B., Ciobanu L. Wiley, 2022. 464 p.

Н.Б. Зоров

Химический факультет МГУ

имени М.В. Ломоносова