

Методы определения ртути в биологических объектах

Н.О. Ким, Е.А. Ивановская

Новосибирский медицинский государственный университет,
Российская Федерация, 630091, Новосибирск, ул. Красный проспект, д. 52

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Ким Надежда Олеговна – аспирант кафедры фармацевтической химии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский медицинский государственный университет» Минздрава России (ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России). Тел.: +7 (903) 939-73-63. E-mail: Kim_Nadia@mail.ru. ORCID: 0000-0003-0683-0833

Ивановская Елена Алексеевна – зав. кафедрой фармацевтической химии ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России, профессор, доктор фармацевтических наук. Тел.: +7 (383) 226-98-11. E-mail: el-ivanovskaja@yandex.ru

РЕЗЮМЕ

Для обеспечения качества фармацевтической субстанции, а также готовых лекарственных средств в процессе разработки, оптимизации и при смене процесса необходимо тщательно контролировать один из его важнейших показателей – примеси. Ртуть является тяжелым металлом, который может попадать в организм с морепродуктами и гидробионтами, поэтому субстанции, получаемые из продуктов морских биоценозов, могут содержать в качестве примеси ртуть. Важно проводить не только качественный анализ, но и найти эффективный количественный анализ лекарственных препаратов, содержащих ртуть, на всех стадиях производственного процесса. Целью данной работы явился литературный обзор методов определения ртути в биологических объектах. В статье представлены данные по существующим современным методам определения ртути как одного из токсических элементов, содержащихся в субстанциях органического происхождения и источниках фармацевтического производства, в том числе на основе протамина и способных к аккумуляции. Проведенный обзор литературы показал, что для определения содержания примесей ртути в источниках фармацевтического производства используются фармакопейный (экстракционно-фотокolorиметрический метод с использованием дитизона), спектрофотометрические (в т.ч. атомно-абсорбционная спектрометрия с беспламенной атомизацией – метод «холодного пара»), хроматографические (преимущественно высокоэффективная жидкостная хроматография) и электрохимические (в т.ч. вольтамперометрический анализ) методы.

Ключевые слова: ртуть, методы определения, спектрометрия, хроматография, вольтамперометрия, протамин.

Для цитирования: Ким Н.О., Ивановская Е.А. Методы определения ртути в биологических объектах. Фармация, 2020; 69 (3): 5–10. <https://doi.org/10.29296/25419218-2020-03-01>

METHODS FOR DETERMINING MERCURY IN BIOLOGICAL OBJECTS

N.O. Kim, E.A. Ivanovskaya

Novosibirsk Medical State University; 52, Krasnyi Prospect, Novosibirsk 63001, Russian Federation

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Kim Nadezhda Olegovna – postgraduate student of the department of pharmaceutical chemistry, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Novosibirsk State Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (FSBEI HE NSMU). Tel.: +7 (903) 939-73-63. E-mail: Kim_Nadia@mail.ru. ORCID: 0000-0003-0683-0833

Ivanovskaja Elena Alekseevna – head of the department of pharmaceutical chemistry, FSBEI HE NSMU, professor, doctor of pharmaceutical sciences, Tel.: +7 (383) 226-98-11. E-mail: el-ivanovskaja@yandex.ru

SUMMARY

To ensure the quality of a pharmaceutical substance and ready-made drugs during development and optimization processes and a process change, it is necessary to carefully control one of its most important indices – impurities. Mercury is a heavy metal that can enter the body with seafood and hydrobionts, so the substances derived from marine biocenosis products may contain mercury as an impurity. It is important not only to carry out a qualitative analysis, but also to find an effective quantitative analysis of mercury-containing drugs at all stages of a production process. The aim of this investigation was to review the literature on methods for determining mercury in biological objects. The paper presents data on existing up-to-date methods to determine mercury, as one of the toxic elements that can accumulate and is contained in organic substances, as well as in pharmaceutical production sources, including those based on protamine. The review of the literature has shown that pharmacopoeial (dithizone extraction/photocolorimetry), spectrophotometric (including flameless or cold vapor atomic absorption spectrometry), chromatographic (mainly high performance liquid chromatography) and electrochemical (including voltammetric analysis) techniques are used to measure mercury as an impurity in the sources of pharmaceutical production.

Key words: mercury, determination methods, spectrometry, chromatography, voltamperometry, protamine.

For reference: Kim N.O., Ivanovskaya E.A. Methods for determining mercury in biological objects. Farmatsiya, 2020; 69 (3): 5–10. <https://doi.org/10.29296/25419218-2020-03-01>

Выпуск готовой продукции, ее физические характеристики и химическая чистота имеют большое значение в производстве фармацевтических субстанций, в том числе в разработке лекарственной формы и производстве готового лекарственного препарата (ЛП). Ртуть относится к наиболее токсичным химическим элементам, контролируемым объединенной комиссией Продовольственной и сельскохозяйственной организации ООН (Food and Agriculture Organization) ВОЗ согласно пищевому стандарту Кодекса безопасности пищевых продуктов международной торговли продуктами питания. Оценка качества лекарственного сырья на современном уровне требует определения не только традиционных фармакопейных количественных показателей, но и содержания в нем токсикантов, в том числе ртути, с использованием унифицированных, чувствительных и достаточно простых методик.

Определение элемента при проведении качественного анализа субстанции в чистом растворе или другом объекте, не содержащем других веществ, осуществляется относительно просто. Но когда целевой компонент находится в смеси или в соединении с другими элементами анализируемой системы, как это бывает практически всегда, его определение значительно усложняется [1]. Многочисленные количественные методы определения массовой доли различных химических элементов ведут к ошибочным результатам из-за искажения результатов определений других компонентов. В таких случаях качественный анализ, устанавливающий содержание определенных составных частей в пробе, является необходимым условием [2]. Поэтому развитие комплексного подхода к решению задачи, связанной с выявлением и идентификацией форм элементов, в том числе ртути, в биологических объектах и созданных на их основе ЛП, является актуальной задачей современной аналитической химии. Повышенный интерес к проблеме определения ртути в объектах окружающей среды вызван ее высокой способностью к миграции и биоаккумуляции.

Вещественный анализ химических форм ртути, как и других металлов, может быть экзогенным и эндогенным. К экзогенным формам анализа ртути относят ее неорганические формы и металлоорганические соединения, образовавшиеся еще до поступления в живые организмы и не претерпевшие при этом последних существенных изменений. Токсичные эндогенные формы ртути поступают к человеку с морепродуктами и

гидробионтами, образуясь в результате деятельности живых клеток и трансформации экзогенных форм при взаимодействии с макромолекулами (протеинами, аминокислотами и другими биологическими структурами), а также низкомолекулярными органическими лигандами [3].

К классу низкомолекулярных аргинин-богатых ядерных белков, ассоциирующихся с ДНК, относятся протамины. Истинные протамины – это, как правило, короткие белки (50–110 аминокислот), которые могут содержать до 70% аргинина. В фармации применяют субстанции из рыбных протаминов сальмина и клупина. Именно протамины являются единственными на сегодняшний день препаратами, используемыми в медицинской практике для нейтрализации гепарина. Эти белки также нашли широкое применение в качестве высокоэффективных добавок при лечебном питании и пролонгаторов действия ряда ЛП, в частности, инсулина [4]. Информация, полученная о протаминовом семействе ДНК-связывающих белков за последние два десятилетия, начинает оказывать влияние на несколько очень разных областей будущих исследований в области репродуктивной биологии, эволюционной биологии, генной терапии и нанотехнологий [4]. Таким образом, можно акцентировать внимание на важности использования протамин в медицине и колоссальных перспективах данного ЛП как в профилактике, так в диагностике и терапии многих заболеваний, которые на сегодняшний день считаются трудно поддающимися лечению либо вовсе неизлечимы. Но в соответствии с современными представлениями, оценка безопасности ЛП органического происхождения должна учитывать все потенциальные факторы риска, специфичные для данной группы ЛП.

Среди экстракционных реакций для исследования биологического материала на ртуть достаточно широко используется дитизон [5]. Экстракционно-фотокolorиметрический метод, основанный на использовании при определении ртути дитизона для количественного определения данного элемента в биологических объектах и лекарственном растительном сырье, указан как один из основных в Европейской Фармакопее, Государственной фармакопее РФ XIII издания (ОФС.1.2.2.2.0005.15 «Ртуть»), Международной Фармакопее (4. Methods for material of plant origin» «2.2.3 Limit test for heavy metals»), Фармакопее США (30, НФ 25 «Dietary supplements», <231> Heavy metals) [6]. Метод основан на образовании нерастворимого в воде, но растворимого в орга-

нических растворителях желто-оранжевого комплекса ртути(II)-иона с дитизоном.

Достоинством дитизона как реагента на ртуть является его высокая чувствительность и достаточно высокая избирательность. Но при определении ртути с помощью дитизона достаточно большое влияние на правильность определения оказывает присутствие различных ионов в растворе. Показано влияние ионов Cl при концентрации $>0,2$ N на определение ртути в виде Hg(HDz). Чтобы уменьшить это влияние, рекомендуется понизить концентрацию свободной серной кислоты (до <1 N). При pH 1–2 ртуть можно количественно экстрагировать при предельном соотношении Hg (II): Cl=1:105 [7].

Недостатком дитизона как реагента на ртуть является легкая окисляемость его не только в щелочной, но и в кислой среде под влиянием окислителей и прямого солнечного света. При этом образуются продукты окисления дитизона (дифенилкарбодиазон и др.), окрашенные в желтый цвет и растворимые в четыреххлористом углероде и хлороформе. Не только окраска, но и максимум их поглощения (390–170 нм) лежит близко к однозамещенному дитизонату ртути (485 нм). В связи с этим недостатком для замены дитизона было синтезировано более 70 его аналогов, но ни один из них не нашел такого широкого применения, как дитизон.

Реакция образования однозамещенного дитизоната ртути в условиях исследования биологического материала является специфичной. Но при количествах ртути менее 0,005 мг окраска однозамещенного дитизоната ртути в хлороформе и четыреххлористом углероде имеет желтовато-оранжевый цвет и может вызвать сомнение, так как подобную окраску экстракта могут дать продукты окисления дитизона при несоблюдении условий работы. При сомнительной окраске экстракта дитизоната ртути в 1962 г. А.Н. Крыловой было предложено производить поверочную реакцию на ртуть с этим экстрактом. Экспериментальная проверка данной методики показала, что наилучшими реагентами для разложения дитизоната ртути являются 0,25% раствор йода в 0,3% растворе йодида калия и 1,5% раствор тиосульфата натрия в 1 N растворе хлористоводородной кислоты.

Колориметрический метод достаточно длителен и трудоемок, требует приготовления и использования большого количества реактивов и связан с необходимостью обеспечения безопасности в работе, т.к. данным методом выполняются исследования ртутьсодержащего органиче-

ского соединения. Показатели повторяемости и воспроизводимости результатов анализа, колориметрическим методом не всегда удовлетворяют требованиям, что приводит к необходимости проведения дополнительных аналитических исследований.

В литературе приводятся данные по определению ионов металлов с использованием сферических наночастиц серебра. В работе А. Castillo описано использование наночастиц серебра для спектрофотометрического определения ртути [8]. Дополнительную информацию о спектрофотометрических методах определения ртути можно найти в обзоре А. Башилова [9].

В большинстве случаев определение ртути основано на образовании ионных и(или) координационных связей между ионами металла и модификаторами наночастиц, поэтому выбор модификатора играет важную роль в регулировании чувствительности и селективности определения. В качестве спектрофотометрического метода определения ртути, согласно ГФ РФ, используется метод атомно-абсорбционной спектроскопии с беспламенной атомизацией (метод «холодного пара») [10]. Метод основан на специфической особенности ртути образовывать пар в элементарном состоянии при комнатной температуре [11]. Из ряда других инструментальных средств этот метод отличается редким сочетанием достоинств – предел обнаружения низких концентраций элемента, высокая селективность, возможность определения большого количества элементов, хорошая воспроизводимость, минимально необходимый объем пробы, сравнительно небольшая стоимость оборудования [12]. Это привело к тому, что в настоящее время атомно-абсорбционная спектроскопия является основным, а часто и арбитражным методом при определении содержания металлов в объектах окружающей среды.

В отличие от большинства химических методов атомно-абсорбционная спектроскопия обладает очень высокой селективностью определения [13]. Поэтому практически не требуется отделение сопутствующих элементов, поскольку их присутствие обычно не вызывает заметной систематической погрешности при определении содержащегося анализируемого элемента. К недостаткам метода «холодного пара» следует отнести необходимость проведения многостадийной и зачастую, трудоемкой процедуры пробоподготовки для обеспечения полноты выхода ртути. Недостатком данного метода является также необходимость борьбы с эффектом «памяти» и ма-

тричных влияний в реакционном сосуде, коммуникациях и в аналитической кювете [14]. Этот метод применим в том случае, когда ртуть находится в неорганической форме. В случае органических субстанций, когда ртуть может входить в состав органических соединений, необходима минерализация последних.

В результате проведенных исследований [15, 16] выявлено, что при фармакопейном методе минерализации фармацевтических субстанций происходит практически полная потеря ртути. Из-за недостатков существующего фармакопейного метода определения тяжелых металлов для их количественного определения в субстанциях требуется другой способ пробоподготовки. В качестве одного из наиболее перспективных предложен метод микроволновой минерализации в закрытых сосудах, что позволяет значительно увеличить выход определяемого элемента.

Метод атомной абсорбции холодных паров обладает высокой чувствительностью и селективностью за счет отгонки паров элементной ртути от матрицы пробы. В то же время в работе Н.Б. Иваненко с соавт. [1] указано, что из-за невысокой производительности данные методы уступают место методу масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой (ICP-MS).

Метод ICP-MS был разработан и развивался одновременно в трех странах: США (Ames Laboratory и университет штата Айова, США), Канаде (фирма Sciex), Великобритании (Университет Surrey) [16]. Сопряжение источника ионов на основе ICP и масс-анализатора квадрупольного типа позволило создать прибор, обеспечивающий элементный и изотопный анализ растворов с пределом обнаружения до 0,05 нг/мл для многих элементов. В РФ в 2003 г. утверждены и введены в действие МУК 4.1.1483-03 по определению содержания химических элементов, в том числе ртути, в биосубстратах методом ИСП-МС. Данный метод является одним из передовых методов в области элементного анализа. Количественный ИСП-МС анализ позволяет проводить одновременное определение более 70 элементов в широком диапазоне концентраций, вплоть до 10–6 масс.%.

Вместе с тем при количественном определении ртути методом ИСП-МС возникают некоторые трудности, обусловленные физико-химическими свойствами рассматриваемого элемента. Высокая летучесть ртути определяет необходимость консервирования образца на стадии отбора пробы. Ртуть также обладает очень высоким потенциалом ионизации (10,44 эВ), что при

масс-спектрометрическом анализе существенно ограничивает эффективность ее ионизации в плазме и приводит к низкой чувствительности метода. Кроме того, существенное затруднение вызывает «эффект памяти». Данное мешающее влияние объясняется плохой смываемостью остаточных количеств ртути на подающих путях масс-спектрометра, распылительной камере и горелке, деталях интерфейса [7].

Наиболее предпочтительным методом разделения для анализа объектов, которые не обладают достаточной летучестью и термической устойчивостью, является высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ). Большинство металлоорганических соединений, встречающихся в природе, требуют при проведении ВЭЖХ предварительной дериватизации с целью получения летучих производных. Для разделения химических веществ, обладающих высокой, средней летучестью и термической стабильностью применяется газовая хроматография. На практике при определении металлоорганических соединений в качестве детекторов используют атомно-эмиссионные спектрометры с микроволновой плазмой (МП-АЭС). В редких случаях при определении химических форм ртути применяют ААС и АФС. При необходимости проведения многоэлементного детектирования предпочтение отдается методу ионной хроматографии и масс-спектрометрии (ИСП-МС) [17].

Для идентификации форм связывания ртути применяют метод ВЭЖХ с детектированием методом масс-спектрометрии с ионизацией электрораспылением [18], а также ВЭЖХ ИСП-МС для подтверждения результатов. При этом предварительно изучают масс-спектры реперных соединений ртути с пептидами, которые, как правило, синтезируются непосредственно перед анализом ввиду их быстрого окисления кислородом воздуха.

ВЭЖХ – один из эффективных методов анализа и разделения сложных примесей. Так, например, примеси тяжелых металлов морепродуктов разделяют с помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ (ОФ ВЭЖХ), где подвижной фазой является цистеин (т.к. в рыбе метилртуть связана в комплекс с цистеином или соединением подобным цистеину по составу), используя колонку C-18 (при комнатной температуре) и детектируют с помощью масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой. Общую ртуть вычисляют суммированием метилртути и неорганической ртути, определенных в вытяжках [30]. Для морепродуктов, содержащих

0,055–2,78 мг/кг метилртути и 0,014–0,137 мг/кг неорганической ртути, точность анализа составляет 0,5% (относительное стандартное отклонение) для метилртути и для неорганической ртути – 9%. Извлечение суммарного аналита составляет 94% для метилртути и 98% для неорганической ртути. Результаты по метилртути и неорганической ртути в эталоне согласованы с аттестованными значениями. Предел обнаружения в морепродуктах составляет 0,007 мг/кг метилртути и 0,005 мг/кг неорганической ртути [18, 19].

На данный момент опубликован ряд методик определения многих субстанций и элементов в различных объектах с использованием электрохимических методов – полярографии, потенциометрии, постоянноточковой и дифференциально-импульсной вольтамперометрии на различных материалах индикаторных электродов, в том числе на электродах, в состав которых входят катионные красители, способные образовывать комплексы с некоторыми веществами [20, 21].

В последнее время широкое применение в аналитической химии получил вольтамперометрический анализ, который представляет собой группу электрохимических методов анализа, где используют процессы поляризации микроэлектрода и получают поляризационные (вольтамперометрические) кривые зависимости силы тока от напряжения. Во многих публикациях отражены результаты использования метода вольтамперометрии в аналитической химии лекарственных субстанций и препаратов [22].

Разработан метод импульсной инверсионной хронопотенциометрии, с помощью которого определяют концентрацию тяжелых металлов с отрицательным (Pb, Cu, Zn, Cd, Sn, Ni, Co, Fe, Mn) и положительным (Hg, As) потенциалами инверсии. Исследование проводится электрохимическим концентрированием на измерительном электроде ионов из раствора, а затем выполнением измерения потенциалов их растворения во времени (инверсии) по заданному сопротивлению в окислительной цепи. Для измерения концентрации ионов металлов с положительным потенциалом инверсии, к которым относится Hg_2^{2+} , условием завершения количественного процесса растворения анализируемого металла, является значение напряжения растворения. В работе во время измерения ртути по данным некоторых исследований [21, 24] использовали электрохимическую ячейку с золотым твердотельным измерительным электродом и сравнительным хлорсеребряным. Данный импульсный метод позволяет

обрабатывать электрохимический сигнал как в отрицательном, так и в положительном диапазоне потенциалов [23].

Заключение

Таким образом, наиболее перспективным представляется применение комбинированных и электрохимических методов выявления ртути, в биологических объектах и созданных на их основе ЛП, которые позволяют устанавливать зоны локализации аналита и исследовать вещественный состав соединений, образующихся в объектах живой природы. Это связано в первую очередь с тем, что такие методы, как спектрофотометрия в ультрафиолетовой области, рефрактометрия, хроматография в ряде случаев являются многостадийными и долговременными и требуют применения малодоступных реактивов и дорогостоящей аппаратуры. Наряду с этим ведется разработка электрохимических методов анализа, позволяющих повысить экспрессность и точность анализа по сравнению с указанными методами.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest

Литература/References

1. Иваненко Н.Б., Соловьев Н.Д., Иваненко А.А., Москвин Л.Н. Определение химических форм микроэлементов в биологических объектах. Аналитика и контроль. 2012; 16 (2): 12–5. [Ivanenko N.B., Soloviev N.D., Ivanenko A.A., Moskvina L.N. Determination of chemical forms of microelements in biological objects. Analytics and control. 2012; 16 (2): 12–5 (in Russian)].
2. Основы аналитической химии. Под ред. Ю.А. Золотова. 5-е изд., стер. М.: Академия, 2012; 2: 409. [Fundamentals of analytical chemistry Red. Yu.A. Zolotov. 5th ed., Sr. M.: Academy, 2012; 2: 409 (in Russian)].
3. Barrocas P.R.G., Landing W.M., Hudson R.J.M. Assessment of mercury (II) bioavailability using a bioluminescent bacterial biosensor: Practical and theoretical challenges. J. Environ. Sci. 2010; 22: 1137–43.
4. Woop M. Optimizing Tethered Particle Motion to Measure DNA Compaction by Protamine. Biophysical J. 2015; 108: 393a.
5. Shuvaeva O.V., Gustaytis M.A., Anoshin G.N. Mercury speciation in environmental solid samples using thermal release technique with atomic absorption detection. Anal. Chim. Acta. 2008; 621: 148–54.
6. Дедкова В.П., Швоева О.П., Саввин С.Б. Тест-метод определения ртути (II) дитизоном на твердой фазе волокнистого анионообменника. Журн. аналит. химии. 2004; 59 (4): 429–33. [Dedkova V.P., Shvoeva O.P., Savvin S.B. Test method for determination of mercury (II) by dithizone on the solid phase of a fibrous anion exchanger. Zhurn. analyte chemistry. 2004; 59 (4): 429–33 (in Russian)].

7. Спирина С.Н. Исследование содержания примесных элементов (кадмий, свинец, ртуть) в лекарственных средствах и сырье природного происхождения: автореферат дис. ... кандидата фармацевтических наук: 15.00.02. М., 1995; 24. [Spirova S.N. Investigation of the content of impurity elements (cadmium, lead, mercury) in medicines and raw materials of natural origin: abstract of thesis. ... Candidate of Pharmaceutical Sciences: 15.00.02. M., 1995; 24 (in Russian)].
8. Castillo A., Roig-Navarro A.F., Pozo O.J. Method optimization for the determination of four mercury species by micro-liquid chromatography – inductively coupled plasma mass spectrometry coupling in environmental water samples. *Anal. Chim. Acta.* 2006; 577: 18–25.
9. Башилов А. Определение тяжелых металлов в БАДах, лекарственных растениях, биологических жидкостях методами ААС, ИСП-ОЭС, ИСП-МС после микроволновой пробоподготовки. Химический анализ и медицина: сб. тез. I Всерос. конф. с междунар. участием (Москва, 9–12 ноября 2015 г.). М.: КАСКОН, 2015; 6–12. [Bashilov A. Determination of heavy metals in dietary supplements, medicinal plants, biological fluids by AAS, ICP-OES, ICP-MS methods after microwave sample preparation. Chemical analysis and medicine: collection of articles. mes. I Vseros. conf. from Intern. participation (Moscow, November 9–12, 2015). M.: KASKON, 2015; 6–12 (in Russian)].
10. Алемасова А.С., Рокун А.Н., Шевчук И.А. Аналитическая атомноабсорбционная спектроскопия. Донецк, 2003; 327. [Alemasova A.S., Rokun A.N., Shevchuk I.A. Analytical atomic absorption spectroscopy. Donetsk, 2003; 327 (in Russian)].
11. Белокаменская А.М., Ребезов М.Б., Мазаев А.Н., Ребезов Я.М., Максимюк Н.Н., Асенова Б.К. Исследование пищевых продуктов и продовольственного сырья на содержание ртути атомно-абсорбционным методом. Молодой ученый. 2013; 10: 98–101. URL <https://moluch.ru/archive/57/7967/> (дата обращения: 24.12.2018). [Belokamenskaya A.M., Rebezov M.B., Mazaev A.N., Rebezov Ya.M., Maksimyuk N.N., Asenova B.K. Study of food products and food raw materials for mercury content by the atomic absorption method. *Young Scientist.* 2013; 10: 98–101. URL <https://moluch.ru/archive/57/7967/> (appeal date: 12/24/2018) (in Russian)].
12. Атомно-абсорбционное определение ртути в объектах окружающей среды и биологических материалах: Сборник методических указаний. М.: Федеральный центр госсанэпиднадзора Минздрава России, 2004; 59. [Atomic absorption determination of mercury in environmental objects and biological materials: Collection of guidelines. M.: Federal center of state sanitary and epidemiological supervision of the Ministry of Health of Russia, 2004; 59 (in Russian)].
13. Elzinga E.J., Cirno A. Application of sequential extractions and X-ray absorption spectroscopy to determine the speciation of chromium in Northern New Jersey marsh soils developed in chromite ore processing residue (COPR). *J. Hazard. Mater.* 2010; 183: 145–54.
14. Pesavento M., Alberti G., Biesuz R. Analytical methods for determination of free metal ion concentration, labile species fraction and metal complexation capacity of environmental waters: A review. *Anal. Chim. Acta.* 2009; 631: 129–41.
15. Макаренко Н.П., Ганебных Е.В. Пробоподготовка биологического материала для атомно-абсорбционного анализа. Гигиена и санитария. 2007; 3: 71–2. [Makarenko N.P., Ganebnykh E.V. Sample preparation of biological material for atomic absorption analysis. *Hygiene and Sanitation.* 2007; 3: 71–2 (in Russian)].
16. Zheng J., Shibata Y., Furuta N. Determination of selenoamino acids using two-dimensional ionpair reversed phase chromatography with on-line detection by inductively coupled plasma mass spectrometry. *Talanta.* 2003; 59: 27–36.
17. Santos J.S. et al. Determination of organic and inorganic mercury species in water and sediment samples by HPLC on-line coupled with ICP-MS. *Talanta.* 2009; 80: 207–11.
18. Vidler D.S. et al. The determination of methylmercury in biological samples by HPLC coupled to ICP-MS detection. *Appl. Organometal. Chem.* 2007; 21: 303–10.
19. Кузубова Л.И., Шуваева О.В., Аношин Г.Н. Метилртуть в окружающей среде (распространение, образование в природе, методы определения). Новосибирск: ГПНТБ СО РАН, 2000; 82. [Kuzubova L.I., Shuvaeva O.V., Anoshin G.N. Methyl mercury in the environment (distribution, education in nature, methods of determination). Novosibirsk: GPNTB SB RAS, 2000; 82 (in Russian)].
20. Геворгян А.М., Куницына Ю.А., Пак Э.В., Артыков А.Т. Определение ртути и висмута в водах инверсионной вольтамперометрией. 17 Менделеевский съезд по общ. и прикл. химии, Казань, 21–26 сент. 2003. Т. 1. Пленар. докл. Достиж. и перспект. хим. науки: Тез. докл. Казань, 2003; 222. [Gevorgyan A.M., Kunitsyna Yu.A., Pak E.V., Artykov A.T. Determination of mercury and bismuth in waters by inversion voltammetry. 17 Mendeleev Congress on total. and applied Chemistry, Kazan, 21–26 Sep. 2003. T. 1. Plenar. report Achieve and perspective. chemical Science: Tez. Report. Kazan, 2003; 222 (in Russian)].
21. Мирошникова Е.Г., Малахова Н.А., Брайнина Х.З., Легоньков В.В., Максимов Ю.Г., Волконский А.Е. Системы для внелабораторного инверсионно-вольтамперометрического анализа. Всерос. научн. конф. с международным участием «Электроаналитика-2005», Екатеринбург, 23–27 мая 2005: Тез. докл. Екатеринбург, 2005; 105. [Miroshnikova EG, Malakhov NA, Brainin Kh.Z., Legonkov VV, Maksimov Yu.G., Volkonsky A.E. Systems for off-laboratory inversion-voltammetric analysis. Vseoss. scientific conf. with international participation «Electroanalytics-2005», Ekaterinburg, May 23–27, 2005: Proc. Report. Ekaterinburg, 2005; 105 (in Russian)].
22. Матвейко Н.П., Брайкова А.М., Бушило К.А., Садовский В.В. Инверсионно-вольтамперометрический контроль содержания тяжелых металлов в лекарственном растительном сырье и препаратах на его основе. Вестник витебского государственного технологического университета. 2016; 1 (30): 82–5 [Matveyko N.P., Braykova A.M., Bushilo K.A., Sadovsky V.V. Inversion-voltammetric control of the content of heavy metals in medicinal plant materials and preparations based on it. *Bulletin of the Vitebsk State Technological University.* 2016; 1 (30): 82–5 (in Russian)].
23. Слепченко Г.Б., Мартынюк О.А., Постников П.С., Трусова М.Е., Бондарев А.А., Смирнов И.В., Быстрицкий Е.Л. Новые возможности вольтамперометрического определения фармацевтических препаратов на органодефинированных электродах. Сибирский медицинский журнал №2' 2009; 21–4. [Slepchenko G.B., Martynuk O.A., Postnikov P.S., Trusova M.E., Bondarev A.A., Smirnov I.V., Bystritsky E.L. New features of voltammetric determination of pharmaceutical preparations on organomodified electrodes. *Siberian medical journal* № 2' 2009; 21–4 (in Russian)].
24. Галимова В. Электрохимический контроль микроколичеств ртути в воде. Вестник Львовского университета. Серия химическая. 2016; 57 (2): 588–92 [Galimov V. Electrochemical control of trace amounts of mercury in water. *Bulletin of Lviv University. Chemical series.* 2016; 57 (2): 588–92 (in Russian)].

Поступила 16 мая 2019 г.

Received 16 May 2019

Принята к публикации 10 сентября 2019 г.

Accepted 10 September 2019