

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 закручивающиеся 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 (СЕМ). 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-

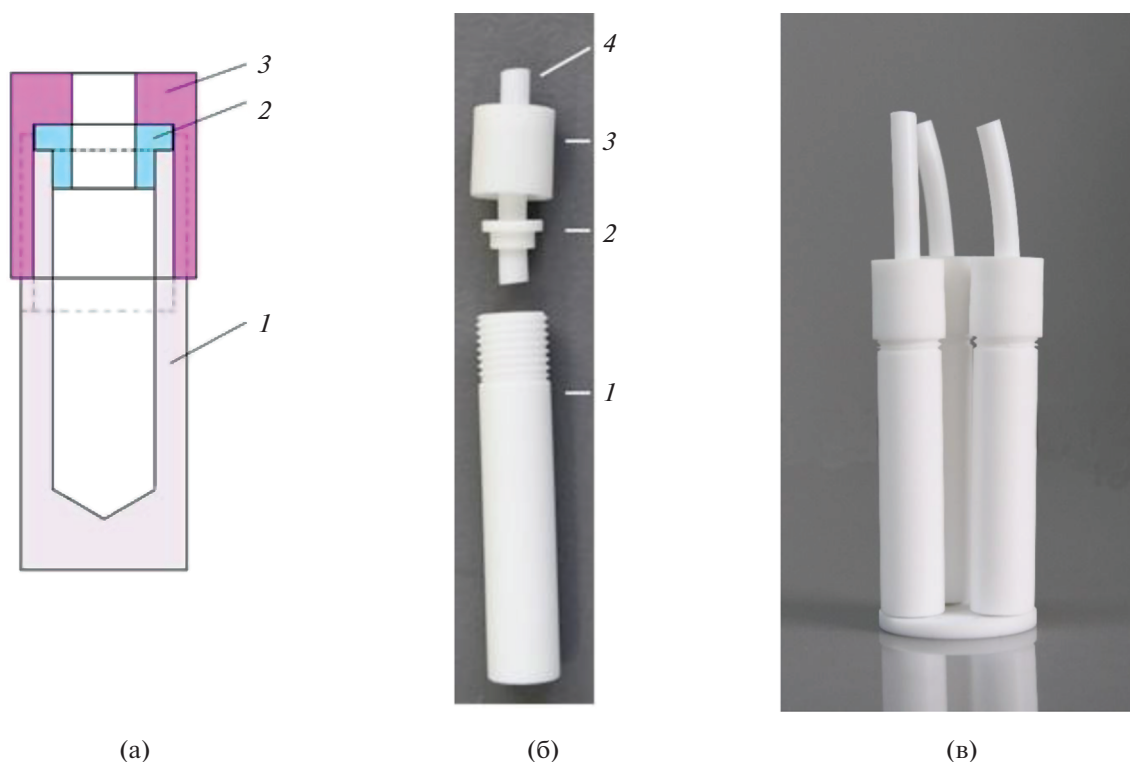
делителя” объема мини сосуда и автоклава EasyPrep.

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	
	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]
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., Khludneva 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).