



КУСКОВА ИРИНА СЕРГЕЕВНА

**Оптимизация условий проведения элементного анализа биологических объектов
методами дуговой и пламенной атомно-эмиссионной спектроскопии**

Специальность 02.00.02 – аналитическая химия

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Работа выполнена в Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Национальный исследовательский Томский государственный университет»

Научный руководитель: доктор технических наук, профессор
Отмахов Владимир Ильич

Официальные оппоненты: **Лабусов Владимир Александрович**
доктор технических наук, профессор
Новосибирский государственный технический
университет, кафедра оптических
информационных технологий, заведующий кафедрой

Саранчина Надежда Васильевна
кандидат химических наук, доцент
ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский
Томский политехнический университет», кафедра
экологии и безопасности жизнедеятельности, доцент

Ведущая организация: Сибирский федеральный университет (г. Красноярск)

Защита состоится « 6 » декабря 2017 г. в 14 ч 30 мин
на заседании диссертационного совета Д 212.269.04 при федеральном государственном
автономном образовательном учреждении высшего образования «Национальный
исследовательский Томский политехнический университет» по адресу: 634050, г. Томск,
пр. Ленина, 30

С диссертацией можно ознакомиться в научно-технической библиотеке ФГАОУ ВО
«Национальный исследовательский Томский политехнический университет» по адресу:
г. Томск, ул. Белинского, 55 и на сайте:
<http://portal.tpu.ru/council/911/worklist>

Автореферат разослан « » октября 2017 г.

Ученый секретарь диссертационного совета



Гиндуллина Т.М.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность работы. В современной практике диагностики макро- и микроэлементов в организме человека существуют методы их определения в цельной крови, моче, волосах, слюне, зубном дентине и костной ткани. Волосы, как объект исследования, более предпочтительны среди других биологических субстратов. Их химический состав постоянен благодаря кератиновой наружной оболочке, препятствующей как потере внутренних компонентов, так и проникновению внешних загрязнений. Волосы – во многом наиболее благоприятный материал для исследований и имеют ряд преимуществ: простота и неинвазивность пробоотбора, не требуют для хранения специального оборудования, не портятся и не имеют ограничения по сроку хранения.

Растения, в свою очередь, являются лучшими природными источниками макро- и микроэлементов, так как в них элементы образуют комплексные и металлоорганические соединения, что определяет их функциональную активность, способствует лучшей усвояемости организмом человека. Микроэлементы играют важную роль в биогенезе биологически активных веществ. Элементный состав необходимо рассматривать как важную составную часть лекарственных средств, получаемых из растительного сырья и широко применяющихся повсеместно. С помощью растений удастся восстанавливать элементный баланс организма.

Так же объектом исследований в работе были подопытные крысы, геном которых имеет сходство с геномом человека. Лабораторные крысы использовались для тестирования и создания лекарственных препаратов ритмомоделирующего действия.

Выбранные объекты представляют особый интерес для аналитической химии, так как разработка методик их анализа методами спектроскопии требует индивидуального подхода к каждому из них.

Поскольку минимальное содержание регламентируемых элементов в пробах волос, растений и подопытных крыс, как правило, более чем 0,1 мкг/г, целесообразно для проведения анализа использовать метод дуговой атомно-эмиссионной спектроскопии с многоканальным анализатором эмиссионных спектров (ДАЭС с МАЭС). Многоканальный анализатор эмиссионных спектров с использованием фотодиодной

линейки в качестве детектора, позволяет автоматизировать многочисленные процедуры проведения спектрального анализа, снизить предел обнаружения по ряду элементов и существенно улучшить метрологические характеристики. В настоящее время отсутствуют метрологически аттестованные методики анализа для ДАЭС с МАЭС, что существенно тормозит его использование в аккредитованных лабораториях. Применяемые в настоящее время для анализа биосубстратов человека и растений методы атомно-эмиссионной и масс-спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой (ИСП-АЭС и ИСП-МС) обладают более низкими пределами обнаружения, однако это их достоинство не востребовано для проведения текущих лабораторных анализов. Так как очень низкие «фоновые» концентрации элементов незначительно влияют на физиологические процессы, протекающие в организме человека. Кроме того, предъявляются высокие требования к растворам аналитов, например, массовая доля кислот в них должна быть не более 5 %, а массовая доля солей – не более 0,1 %. Высоки требования и к чистоте применяемых реактивов. При использовании метода ИСП-МС появляются проблемы, связанные с не спектральными помехами и спектральными интерференциями.

Работа выполнялась на кафедре аналитической химии в лаборатории мониторинга окружающей среды, аккредитованного Томского регионального центра коллективного пользования (аттестат аккредитации № РОСС RU.0001.517686) Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Национальный исследовательский Томский государственный университет». Исследования проводились в рамках федеральной целевой программы (ФЦП РФ) Субсидия 14.594.21.0001 от 15 августа 2014 г. «Развитие Томского регионального центра коллективного пользования научным оборудованием для реализации перспективных междисциплинарных исследовательских проектов по направлению клеточная и регенеративная медицина».

Цели работы:

Разработка методик количественного определения макро- и микроэлементов состава ряда биологических объектов методом дуговой и пламенной спектрометрии.

Для достижения поставленной цели необходимо было решить следующие **задачи:**

1. С помощью физико-химических методов изучить элементный, молекулярный и фазовый состав зольного остатка волос, используемого для концентрирования примесей на стадии пробоподготовки при атомно-эмиссионном спектральном анализе.

2. Разработать способы пробоподготовки, позволяющие учесть матричные влияния и проводить количественное определение в волосах макроэлементов на уровне концентраций 100–2000 мкг/г и микроэлементов на уровне концентраций 1–10 мкг/г с удовлетворительными метрологическими характеристиками.

3. Разработать и аттестовать методику определения элементного состава волос человека методом ДАЭС с МАЭС для проведения клинико-лабораторных исследований пациентов в аккредитованных лабораториях.

4. Разработать алгоритм химико-спектрального сопровождения процесса создания лекарственных препаратов на основе растений *Agrimonia pilosa* для преодоления экстремальных нагрузок.

5. Провести практическую апробацию новой методики и предлагаемых подходов в соответствии с алгоритмом аналитического сопровождения в клинико-лабораторных условиях.

Научная новизна выполненной работы состоит в следующем:

1. Впервые подробно изучены элементный, молекулярный и фазовый состав зольного остатка волос – концентратора примесей с целью оптимизации условий проведения дугового атомно-эмиссионного спектрального анализа.

2. Изучены закономерности матричных влияний при спектральном анализе волос и предложены эффективные способы их устранения путем введения корректирующих коэффициентов и добавок.

3. Разработан алгоритм аналитического сопровождения процесса создания лекарственных препаратов на основе растений *Agrimonia pilosa*, включающий подходы к анализу растений, вытяжек из них биологически активных веществ и мозговой ткани подопытных животных с учетом матричных влияний на содержание регламентирующих элементов.

Практическая значимость работы. Разработана, аттестована и внесена в Федеральный информационный фонд по обеспечению единства измерений методика МУ 08-47/380 «Методика (метод) измерений массовой концентрации элементов в пробах

волос методом атомно-эмиссионного анализа с дуговым возбуждением спектра». Разработанная методика ДАЭС с МАЭС определения элементного состава волос, используется в аккредитованной лаборатории мониторинга окружающей среды Томского регионального центра коллективного пользования Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Национальный исследовательский Томский государственный университет». В течение пяти последних лет совместно с факультетскими клиниками Сибирского государственного медицинского университета СибГМУ выполнено около 500 анализов волос пациентов различного пола, возраста, социального статуса, здоровых и имеющих патологии, проживающих на территории Томской области. Разработанная методика определения элементного состава волос может быть использована в контролирующих лабораториях криминалистического и медико-диагностического профиля. На основании предложенного алгоритма аналитического сопровождения доказана перспективность использования растений *Agrimonia pilosa* для создания препаратов, позволяющих снижать экстремальные нагрузки.

Защищаемые положения:

1. Результаты исследований элементного, молекулярного и фазового состава золы волос с целью дальнейшего учета матричных влияний на стадии пробоподготовки для последующего проведения спектрального анализа.
2. Условия инструментального дугового атомно-эмиссионного спектрального определения элементного состава зольного остатка волос человека, включающие подбор условий пробоподготовки, оптимизацию проведения спектрального анализа и метрологическую оценку показателей качества измерений.
3. Методики анализа волос человека на содержание макро- и микроэлементов, лекарственных растений, экстрактов из них и мозговой ткани подопытных животных на содержание щелочных и щелочноземельных элементов.
4. Результаты определения макро- и микроэлементов состава волос, растений, экстрактов и мозговой ткани крыс методами дуговой и пламенной спектрометрии.

с использованием альтернативных методов ИСП-МС, ААС, ПФ. **Достоверность научных положений** обусловлена представительным объемом проведенных экспериментов, использованием современных методов исследований, проведенных на

поверенном оборудовании, метрологической обработкой результатов, сличительными испытаниями

Личный вклад автора состоял в анализе литературных данных, планировании и проведении экспериментальной части работы, включая разработку и аттестацию методики ДАЭС с МАЭС по определению элементов в волосах, реализацию аналитических подходов при анализе лекарственных растений и мозговой ткани подопытных животных на содержание регламентируемых элементов. Обсуждение полученных результатов проводилось совместно с научным руководителем и соавторами.

Публикации. Основное содержание диссертации опубликовано в 16 научных работах, в том числе 6 статей – в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК, 9 публикаций в материалах международных, республиканских и всероссийских конференций.

Апробация работы. Основные результаты работы были представлены на: XIV международном симпозиуме «Применение анализаторов МАЭС в промышленности» (Новосибирск, 2014); Международной научно-практической конференции «Пути применения научных достижений: тенденции, перспективы и технологии развития в биологии, медицине» (Санкт-Петербург, 2015); Международной научно-практической конференции студентов и молодых ученых имени профессора Л.П. Кулёва «Химия и химическая технология в XXI веке» (Томск, 2014, 2015); Международной научно-практической конференции «Теоретические и прикладные вопросы науки и образования» (Тамбов, январь 2015); Четвертой Республиканской конференции по аналитической химии с международным участием «Аналитика РБ-2015» (Минск, 2015); Всероссийской с международным участием конференции «Полифункциональные химические материалы и технологии» (Томск, 2013, 2015); I Всероссийской конференции с международным участием «Химический анализ в медицине» (Москва 2015).

Структура и объем диссертации. Диссертационная работа изложена на 116 страницах машинописного текста, включая 25 таблиц, 29 рисунков и состоит из введения, 5 глав, выводов и списка цитируемой литературы, включающего 137 наименований.

Благодарность Автор выражает благодарность:

Катаевой Н.Г., д.м.н., профессору кафедры неврологии и нейрохирургии СибГМУ, Хоч Н.С, к.б.н., доценту кафедры общей и дифференциальной психологии СибГМУ, Замощиной Т.А., д.б.н., профессору кафедры фармацевтической технологии и биотехнологии СибГМУ, Краснову Е.А., д.ф.н., профессору кафедры фармакологии СибГМУ, Петровой Е.В, к.х.н., доценту ХФ НИ ТГУ за помощь в постановке экспериментов и обсуждении результатов работы.

Первая глава представляет собой обзор методов, применяемых для элементного анализа исследуемых объектов в современной практике.

Во **второй** главе дается описание используемых для исследования методов (дуговая атомно-эмиссионная спектроскопии (ДАЭС с МАЭС), пламенная фотометрия (ПФ), атомно-абсорбционная спектрофотометрия (ААС), масс-спектрометрия с индукционно связанной плазмой (ИСП-МС), ИК-спектроскопия, рентгенофазовый анализ (РФА), растровая электронная спектроскопия (РЭМ), дифференциально-термический анализ (ДТА) исследуемых объектов (биосубстраты (волосы), лекарственные препараты на основе растений (травы, экстракты и вытяжки), подопытные животные).

Третья глава посвящена разработке методики дугового атомно-эмиссионного анализа волос, включающего в себя важнейшую стадию пробоподготовки исследуемого объекта, определение элементного, молекулярного и фазового состава зольного остатка волос, а также оптимизацию условий спектрального определения в нем макро- и микроэлементов. Проведена оценка показателей качества измерений для количественного спектрального анализа 25 элементов, входящих в состав зольного остатка волос.

Исследование зольного остатка волос и выбор условий их подготовки к анализу методом ДАЭС с МАЭС.

Поскольку минимальное содержание контролируемых элементов в волосах не превышает 0,01 ppm, а в зольном остатке волос – 1ppm, целесообразно для проведения анализов использовать метод дуговой атомно-эмиссионный спектроскопии с многоканальным анализатором эмиссионных спектров.

Скрининг элементного состава зольного остатка волос при разбавлении пробы 1:100 графитовым порошком, проведённый методом ДАЭС с МАЭС показал, что присутствующие в образце элементы можно разделить на основные или макроэлементы (Ca, Mg, P, Zn, Na, K) и микроэлементы (Al, Cu, Fe, Si, Mn, Ni, Pb, Sn, Sr, Ti, B, Ba, Be, Bi, Cr, Co, Mo, V, W, Zr и др.). Полуколичественный анализ макроэлементов, проведённый методами ДАЭС с МАЭС (спектрометр «Грант», Россия), ИСП-МС (Agilent 7500 сх, Agilent Technologies, США), ААС и ПФ (SOLAAR серии S, Thermoelectron, США) представлен в таблице 1.

Таблица 1 – Полуколичественная оценка содержания макроэлементов в золе волос

Определяемый элемент	Содержание элементов в зольном остатке волос, мкг/г		
	ДАЭС с МАЭС	МС ИСП	ААС, ПФ
Ca	$2,0 \cdot 10^5$	$2,2 \cdot 10^5$	-
Mg	$2,9 \cdot 10^4$	$3,0 \cdot 10^4$	-
P	500	-	-
Zn	$1,8 \cdot 10^4$	$2,0 \cdot 10^4$	$1,9 \cdot 10^4$
Na	-	-	$5,4 \cdot 10^3$
K	-	-	$7,7 \cdot 10^3$

Из таблицы 1 видно, что зольный остаток волос состоит, главным образом, из следующих элементов (в порядке убывания их в пробах): Ca>Mg>Zn>K>Na>P. Причем

содержание кальция превосходит содержание других элементов почти на порядок. Поэтому при определении микроэлементов методом ДАЭС с МАЭС необходимо учитывать возможность матричного влияния кальция на результаты анализа зольного остатка волос.

С помощью ИК-спектроскопии проведена идентификация анионного состава зольного остатка волос (рисунок 1). Основная полоса пропускания лежит в интервале $1250\text{--}1000\text{ см}^{-1}$ ($\nu_3(\text{F}_2)$ – валентные антисимметричные колебания) и принадлежит сульфат-ионам SO_4^{-2} . Также им соответствуют полосы пропускания 678 и 613 см^{-1} ($\nu_4(\text{F}_2)$ – деформационные колебания). Небольшой перегиб в области $1100\text{--}1000\text{ см}^{-1}$ принадлежит фосфат-ионам PO_4^{-3} (ν_1 – деформационные колебания). Полосы пропускания $1490\text{--}1410\text{ см}^{-1}$, (ν_1 – валентное колебание), а также 878 см^{-1} принадлежат карбонат ионам CO_3^{-2} . Таким образом, с помощью ИК-спектроскопии на качественном уровне установлен анионный состав зольных остатков волос: это – сульфат-, карбонат-, и фосфат-ионы, которые по возрастанию интенсивности полос пропускания можно расположить в следующий ряд ($\text{SO}_4^{-2} > \text{CO}_3^{-2} > \text{PO}_4^{-3}$).

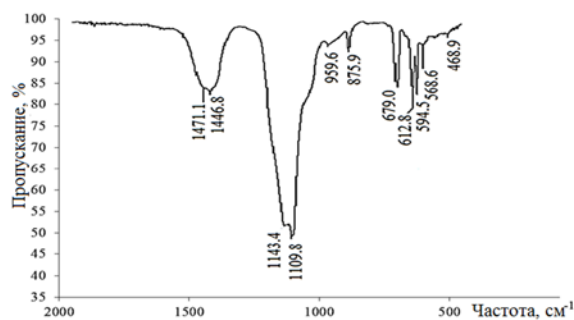


Рисунок 1 – ИК- спектры пропускания зольного остатка волос

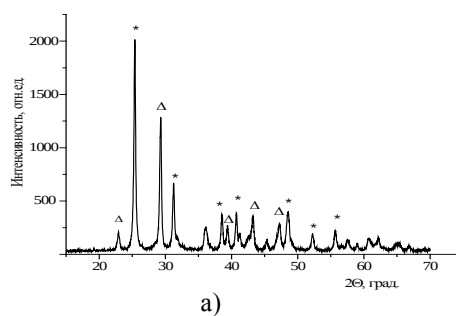
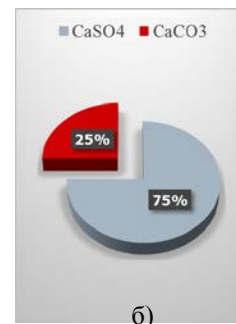


Рисунок 2 – Рентгенофазовый анализ золы волос(а): * – сульфат кальция (CaSO_4), Δ – карбонат кальция (CaCO_3) и кристаллический состав зольного остатка волос (б)



С помощью рентгенофазового анализа (рисунок 2) удалось установить приблизительный количественный фазовый состав преобладающих соединений зольных остатков волос, который представлен кристаллическими фазами CaSO_4 (75 %) и CaCO_3 (25 %).

Более тонкие исследования элементного и молекулярного состава зольного остатка волос проведены с помощью растрового электронного микроскопа Hitachi TM-3000 при ускоряющем напряжении 15 кВ, в условиях снятия зарядки с образца (электронная пушка: $5 \cdot 10^{-2}$ Па; камера для образца: 30-50 Па), с приставкой для энергодисперсионного микроанализа – анализатор Quantax 70. Результаты показали, что зольный остаток волос предположительно состоит из таких соединений, масс. %: (72,1) CaSO_4 , (16,2) CaCO_3 , (2,9) $\text{Zn}_3(\text{PO}_4)_2$, (2,3) Na_2SiO_3 , (1,6) MgO , (0,3) KCl , кроме того в золе присутствуют около 0,1 масс. % Al_2O_3 , FeO . Также растровая электронная микроскопия позволяет установить содержание свободного углерода, уровень которого в золе волос составляет около 1 % мас. Это дает основание полагать, что углерод в свободном виде не влияет на результаты анализа. Использование большого количества методов для исследования зольного остатка волос обусловлено тем, что ни один из них не дает полной и необходимой информации о его составе. Только их сочетание позволяет установить близкий к истинному состав минеральной части пробы, что необходимо для принятия решений об идентификации и устранения матричных влияний. Таким образом, основу зольного остатка волос составляют сульфат и карбонат кальция (CaSO_4 , CaCO_3), влияние которых необходимо учитывать при разработке методики количественного определения микроэлементов.

Выбор условий количественного определения в зольном остатке волос элементов с концентрацией более 100 ppm (макроэлементы). Для количественного определения в золе волос элементов с уровнем концентрации более 100 ppm необходимо

прежде всего, выбрать степень разбавления, обеспечивающую минимальный уровень погрешности. Предварительный выбор степени разбавления осуществляли на реальных образцах зольных остатков волос. Зольные остатки волос разбавляли последовательно в 10, 50, 100, 200, 500 и 1000 раз графитовым порошком. Количественный анализ методом ДАЭС с МАЭС проводили относительно ГСО (СОГ-37). Для выбора оптимальной степени разбавления строили зависимости $c = f(\lg Kp)$, рисунок 3 (c – концентрация макроэлемента, Kp – коэффициент разбавления). Для сравнения на рисунке представлены литературные данные интервалов содержания элементов в волосах

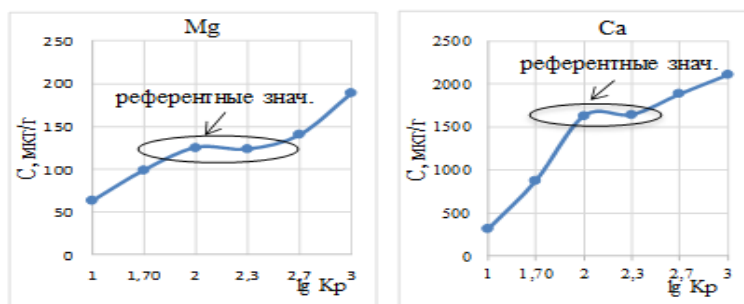


Рисунок 3 – Влияние степени разбавления зольных остатков на правильность определения кальция и магния в пробах волос (сравнением с референтными значениями)

(референтные значения).

Из рисунка, видно, что при малых степенях разбавления ($Kp = 10$) результат занижен. Это обусловлено, по-видимому, взаимным влиянием матричных элементов, концентрация которых остается значительной при

десятикратном разбавлении. При сто- и двухсоткратном разбавлении ($Kp = 100-200$) содержание макроэлементов, найденное методом ДАЭС с МАЭС, удовлетворительно согласуется с литературными данными, так как попадает в интервал референтных значений. Однако оптимальной степенью разбавления для проведения спектрального анализа по предварительным данным все-таки следует принять $Kp = 200$, поскольку аналитические сигналы определяемых элементов в этом случае находятся в пределах области градуировочных характеристик применяемых стандартов. Более высокое разбавление приводит к завышенным результатам, поскольку содержание контролируемых элементов становится сравнимым с величиной контрольного опыта. Для предварительной оценки погрешности прямого определения матричных элементов в зольном остатке волос методом ДАЭС воспользовались алгоритмом оперативного контроля, рекомендованном в РМГ 76-2014. Для реализации контрольной процедуры были получены результаты контрольных измерений содержания определяемых компонентов в рабочей пробе и в рабочей пробе с внесенной известной добавкой. За результат контрольного измерения принимали среднее арифметическое значение результатов пяти параллельных определений. В качестве рабочей пробы использовали

зольный остаток волос, разбавленный графитовым порошком в 200 раз, в качестве добавки – стандартные образцы на графитовой основе (СОГ-37-1,3). Величина добавки была соизмерима с концентрацией элементов в пробе и составляла не более 50–150 % от её содержания. Итоги проверки приведены в таблица 2.

Таблица 2 – Предварительная оценка погрешности определения макроэлементов в зольном остатке волос по методу добавок ($P=0,95, n = 5$)

Элемент	Найдено в пробе, масс. %		c_d , масс %	Найдено в пробе с добавкой, масс. %		K_k	K_n	$\delta, \%$
	$\bar{x}$	$\Delta_{\bar{x}}^2$		$\bar{x}'$	$\Delta_{\bar{x}'}^2$			
Ca	0,100	$1 \cdot 10^{-4}$	0,100	0,220	$4,8 \cdot 10^{-4}$	0,020	0,024	10
Zn	0,009	$8,1 \cdot 10^{-7}$	0,010	0,020	$4 \cdot 10^{-6}$	0,001	0,002	10
Mg	0,015	$5 \cdot 10^{-6}$	0,010	0,029	$1,9 \cdot 10^{-5}$	0,004	0,005	15

Таким образом, по предварительным данным определение макроэлементов при разбавлении зольного остатка графитовым порошком в соотношении 1:200 можно осуществлять с погрешностью не более 10–15 отн. %. Более точная оценка погрешности будет проведена после метрологической аттестации МВИ.

Выбор условий количественного определения в зольном остатке волос элементов с концентрацией менее 100 ppm (микроэлементы). Проведенные исследования показывают, что преобладающим макроэлементом, входящим в состав зольного остатка волос, является кальций. Его содержание может варьироваться в интервале 100 000–300 000 мкг/г. Он может оказывать влияние на аналитические сигналы контролируемых микроэлементов, уменьшая или завышая их значение. Поэтому на начальной стадии исследований целесообразно провести оценку зависимости аналитического сигнала микроэлементов в присутствии преобладающего матричного компонента. Исследование проводили на модельных образцах, приготовленных введением постоянного количества примесей 10 мкг/г (СОГ 37) на графитовую основу (ГП). Один из образцов содержал 3 % мас. Са в виде сульфата (7,2 % по сульфату), другой 3 % мас. Са в виде карбоната (4,5 % по карбонату), что соответствует разбавлению реальной пробы зольного остатка волос в 10 раз. На рисунке 4 представлены диаграммы влияния CaSO_4 и CaCO_3 на интенсивность аналитических сигналов примесей в присутствии стабилизирующей добавки – хлорида натрия и в его отсутствие. Время накопления аналитического сигнала (экспозиция) – 20 с. Результаты представлены на примере Al и Cd, но подобная зависимость сохраняется для всех исследуемых микроэлементов.

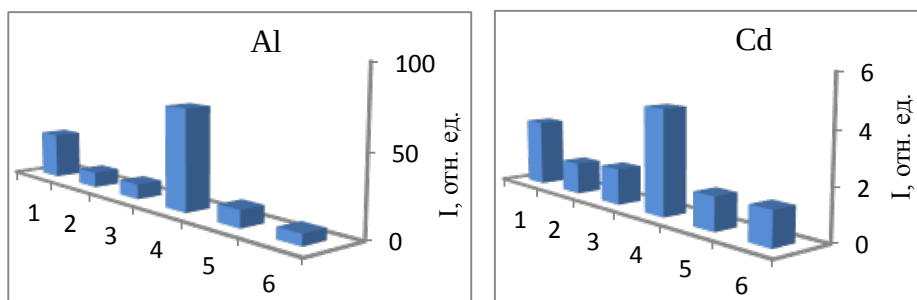


Рисунок 4 – Диаграммы накопления аналитических сигналов Al и Cd, входящих в состав зольных остатков волос, в зависимости от состава пробы: 1 – ГП+ГСО; 2 – ГП+ГСО+CaSO₄; 3 – ГП+ГСО+CaCO₃; 4 – ГП+ГСО+NaCl; 5 – ГП+ГСО+CaSO₄+NaCl; 6 – ГП+ГСО+CaCO₃+NaCl (концентрация примесей во всех образцах – 10 мкг/г, концентрация Ca – 3 % (в виде сульфата и карбоната), концентрация стабилизирующей добавки Na – 3 % (в виде хлорида)).

Из диаграмм накопления аналитических сигналов в зависимости от состава пробы для ряда элементов видно, что CaSO₄ и CaCO₃ существенно уменьшают аналитические сигналы контролируемых элементов. Введение буферного стабилизирующего носителя NaCl не устраняет матричных влияний. Это подтверждает высказанное ранее предположение о необходимости учета и устранения матричного влияния.

Предположительно механизм образования высокотемпературных форм макрокомпонента, удерживающих элементы примесей в кратере электродов и занижающих их аналитические сигналы, можно описать с помощью следующих реакций:



В результате проведенных исследований установлено матричное влияние основных компонентов (соли кальция), входящих в состав зольного остатка волос. Определены их концентрации и формы нахождения в зольном остатке (CaSO₄ и CaCO₃). Результаты исследований показали, что влияние этих солей на формирование аналитических сигналов микроэлементов приблизительно одинаково, поэтому для устранения матричного влияния в дальнейшем, можно остановиться на изучении CaSO₄, как преобладающего компонента. Для учета влияния солей кальция выбран способ корректировки результатов определения микроэлементов путем введения поправочных коэффициентов. Их расчет осуществляли методом «введено–найдено» в сравнении с образцом для оценивания в присутствии матричного элемента Ca, вводимого в виде CaSO₄ в такой концентрации, которая соответствовала его реальному содержанию в 10-кратно разбавленной пробе зольного остатка волос графитовым порошком. В таблице 3 приведены примеры расчёта поправочных коэффициентов микроэлементов, учитывающие влияние Ca при содержании его в пробах волос 300 000 мкг/г. Подобные

расчёты поправочных коэффициентов микроэлементов проведены для всего диапазона содержания Са в реальных пробах (от 100 000 до 300 000 мкг/г).

Таблица 3 – Поправочные коэффициенты для корректировки результатов анализа волос, установленные методом «введено-найденно» в сравнении с образцом для оценивания в присутствии 3 % Са в виде CaSO₄ ($P = 0.95$, $n = 5$)

Элемент	СО, содержащий 10 мкг/г элемента		СО, содержащий 1 мкг/г элемента	
	Найдено в присутствии 3% Са, мкг/г	k	Найдено в присутствии 3% Са, мкг/г	k
Ag	8,3 ± 0,5	1,2	0,67 ± 0,03	1,5
Al	8,3 ± 0,5	1,2	0,8 ± 0,05	1,3
Cd	7,1 ± 0,4	1,4	0,63 ± 0,04	1,6
Co	7,3 ± 0,6	1,4	0,68 ± 0,06	1,5
Cr	7,6 ± 0,5	1,3	0,72 ± 0,04	1,4
Cu	8,8 ± 0,5	1,1	0,78 ± 0,02	1,3
Fe	7,3 ± 0,4	1,4	0,83 ± 0,06	1,2
Mn	8,6 ± 0,6	1,2	0,76 ± 0,1	1,3
Mo	8,5 ± 0,7	1,2	0,72 ± 0,5	1,4
Ni	7,2 ± 0,9	1,4	0,62 ± 0,04	1,6
Pb	7,7 ± 0,8	1,3	0,67 ± 0,06	1,5
Sn	7,8 ± 0,6	1,3	0,71 ± 0,09	1,4
Ti	7,5 ± 0,5	1,3	0,75 ± 0,05	1,4
V	7,1 ± 0,4	1,4	0,63 ± 0,04	1,6
Zr	8,5 ± 0,6	1,2	0,59 ± 0,07	1,7

Установленная возможность корректировки результатов с помощью поправочных коэффициентов использована в дальнейшем для метрологической аттестации методики. Для этого поправочные коэффициенты усреднялись для выбранных диапазонов. Расчетные формулы для анализа основных компонентов представлена уравнением (7), для расчета примесей – уравнением (8):

$$c_x = \eta \frac{(\bar{c}_{\text{изм}} - \bar{c}_{\text{хол}}) \cdot q}{Q}, \quad (7)$$

$$c_x = \eta \frac{(\bar{c}_{\text{изм}} - \bar{c}_{\text{хол}}) \cdot q}{Q} k, \quad (8)$$

где c_x – массовая концентрация определяемого элемента в анализируемой пробе, мкг/г; $\bar{c}_{\text{изм}}$ – массовая концентрация определяемого элемента в концентрате анализируемой пробы, мкг/г; $\bar{c}_{\text{хол}}$ – массовая концентрация определяемого элемента в концентрате холостой пробы, мкг/г; Q – масса исходной пробы волос, г; q – масса золы волос, г; η – степень разбавления золы волос графитовым порошком; k – поправочный коэффициент, учитывающий влияние основы.

Перед тем как перейти к метрологической аттестации методики, была проведена оценка правильности выполняемых анализов альтернативными методами, таблица 3. Для определения содержания элементов основы использовано разбавление зольного остатка волос графитовым порошком в соотношении 1:200, а для определения примесей – 1:10. Анализ значимости расхождения оценивали по двухвыборочному критерию Стьюдента для независимых выборок. Из таблицы 4 видно, что расхождение результатов,

полученных разными методами, незначимо на фоне случайного разброса, что подтверждает ожидаемую правильность получаемых результатов.

Таблица 4 – Проверка правильности результатов анализа волос методом ДАЭС с МАЭС сравнением с другими методами ($P = 0,95$, $n = 5$), $t_{\text{таб.}} = 2,78$.

Элемент	Содержание элементов (мкг/г), найденное методами			$t_{\text{экс.}}$
	ДАЭС с МАЭС	ИСП-МС	ААС, СФ	
Ca	5590 ± 280	5260 ± 350	–	2,05
Mg	798 ± 40	835 ± 45	–	2,24
Zn	470 ± 68	–	537 ± 35 (ААС)	2,43
Zr	79 ± 4	71 ± 8		2,49
Fe	37 ± 2	–	34 ± 4 (ААС)	1,86
Sr	33 ± 4	29 ± 3	–	2,22
Cu	23,5 ± 1,2	22 ± 2	–	1,58
P	16,3 ± 0,9	–	15,7 ± 0,6 (СФ)	1,55
Al	12,5 ± 0,6	13,8 ± 0,7	–	2,73
Ni	4,8 ± 0,7	5,5 ± 0,2	–	2,70
Mn	4,6 ± 0,2	4,1 ± 0,5	–	2,59
Sn	2,6 ± 0,3	2,9 ± 0,3	–	1,97
Ti	2,5 ± 0,5	3,0 ± 0,5	–	1,96
Pb	0,31 ± 0,03	0,24 ± 0,07	–	2,57

Метрологическую аттестацию методики проводили по РМГ 61-2010.

Таблица 5 – Диапазоны измерений, значения показателей повторяемости, внутрилабораторной прецизионности и точности методики (МУ 08–47/380 Методика (метод) измерений массовой концентрации элементов в пробах волос методом атомно-эмиссионного анализа с дуговым возбуждением спектра, 2016 г)

Определяемые показатели	Диапазон определений, мкг/г	Показатель повторяемости (среднеквадратическое отклонение повторяемости), σ_r , %	Показатель внутрилабораторной прецизионности (среднеквадратическое отклонение внутрилабораторной прецизионности), σ_{R_L} , %	Показатель точности (границы, в которых находится погрешность методики), δ_L , %
Ca	200–5000	1,7	5,1	10
Mg	10–500	1,6	5,2	11
P	10–500	1,8	5,4	11
Si	10–500	1,3	4,6	10
Zn	10–500	4,3	5,0	10
Al	1–10	7,6	8,0	16
Fe	2–20	1,8	6,9	14
Cu	2–20	5,6	5,5	11
Mn	1–10	2,4	6,3	13
As	0,1–1	9,8	12,3	25
Pb	0,1–1	2,5	10,0	20
Ti	1–10	3,6	9,6	19
Cd	0,1–1	7,7	9,5	19
Co	0,1–1	3,6	7,3	15
Cr	0,1–1	6,0	7,7	16
Sn	0,1–1	4,2	7,7	16
Mo	0,1–1	3,2	6,7	14
Ni	0,1–1	8,5	9,5	19
Zr	0,1–1	5,3	9,0	18
Ag	0,1–1	1,9	7,7	16
V	1–10	5,2	7,4	15

Четвертая глава посвящена разработке химико-спектрального аналитического сопровождения создания лекарственных препаратов и оценки динамики накопления лития в мозговой ткани подопытных животных при введении экстрактов растений и БАВ в желудочно-кишечный тракт. Многие элементы периодической таблицы Д.И. Менделеева, в том числе литий, проявляют разнообразную биологическую активность. Для катиона лития характерен ряд важных аспектов. В организме литий высвобождает ионы магния из клеточного депо, тем самым уменьшая скорость передачи нервных импульсов, что в конечном итоге приводит к снижению возбудимости нервной системы. Под влиянием лития увеличивается потребление глюкозы, синтез гликогена и уровень инсулина в сыворотке крови. Литий накапливается в лимфоузлах, легких, костях, кишечнике, надпочечниках. Выявлены ритмомодулирующие свойства и влияние солей лития на циркадианные ритмы. В ходе проведенных исследований выявлена способность некоторых растений сем. Rosaceae избирательно накапливать литий. К числу таких растений – концентраторов лития относится репешок волосистый *Agrimonia pilosa* Ledeb.

Предложена модельная схема аналитического сопровождения создания лекарственных препаратов ритмомоделирующего действия на основе растений *Agrimonia pilosa*, рисунок 6.

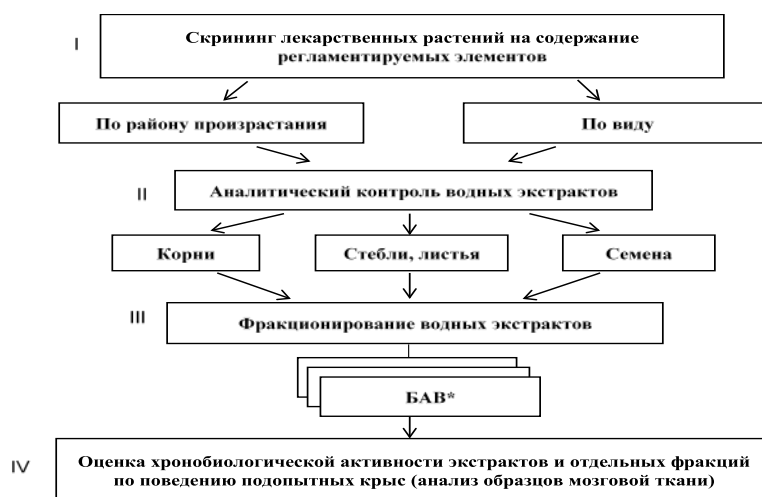


Рисунок 6 – Структурно-модельная схема этапов химико-аналитического контроля динамики накопления регламентируемых металлов при создании лекарственных средств на основе растений семейства розоцветных (* – Биологически активные вещества)

Разработаны соответствующие подходы к анализу растений, водных вытяжек, фракций биологически активных веществ (БАВ), полученных из них, и мозговой ткани подопытных крыс. Совместно с сотрудниками СибГМУ установлена ярко выраженная ритмомоделирующая активность водных экстрактов и выделены группы биологически активных веществ (БАВ), обогащенные литием. Выявлена перспективная группа БАВ

для дальнейшего изучения и создания на ее основе препарата с высокой биологической активностью. Пробоподготовку растений и мозговой ткани подопытных животных проводили по методу сухого озоления. Высушенное до постоянной массы сырье помещали в кварцевые тигли и озоляли при температуре 500 ± 5 °С. Количественное определение макроэлементов и микроэлементов в концентратах исследуемых растений проводили методом атомно-эмиссионной спектрометрии с использованием спектрометра «Гранд». Щелочные элементы определяли из растворов зольных остатков методом пламенной фотометрии (ПФ) с использованием спектрометра «SOLAAR серии S» в режиме эмиссии. Зольные остатки растворяли при умеренном нагревании в 2–3 мл HCl (1:1), после двукратного разбавления проб фильтровали полученные растворы в мерные колбы объемом 25 мл и доводили до метки бидистиллированной водой.

Скрининг растений на содержание основных элементов показал, что зола растений состоит, главным образом, из следующих элементов (в порядке их убывания в пробах): $K > Ca > Mg > Si > P > Fe > Zn$. Причем, содержание калия и кальция, значительно превосходит содержание других элементов. Зольные остатки мозговой ткани подопытных крыс состоят, главным образом, из следующих элементов (в порядке их убывания в пробах): $K > P > Na > Mg > Ca$. В них основным матричным элементом также является калий. Так основным компонентом, который может оказывать мешающее влияние на определение лития методом ПФ, является калий с низким потенциалом ионизации (4,19 эВ). Остальные элементы, входящие в состав пробы, не должны оказывать влияние на формирование аналитического сигнала лития при его определении методом ПФ. Если отношение элемента-основы к определяемому микроэлементу равно 10 и более, то вероятность матричного влияния со стороны преобладающего элемента очень велика. Оценку мешающего влияния матричного элемента калия проводили на модельных образцах. Определение лития проводили в присутствии калия в соотношениях, соответствующих реальным пробам, таблица 6. Механизм мешающего влияния калия может заключаться в усилении интенсивности излучения лития, в присутствии легко ионизирующего атома калия за счет смещения равновесия в сторону атомизации лития:

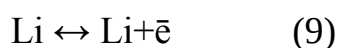


Таблица 6 – Исследование мешающего влияния калия при определении лития в водных вытяжках растений *Agripmonia pilosa* и мозговой ткани крыс (n=5, P=0,95)

Наименование модельного образца	Содержание калия в модельном растворе, мг/дм ³	Содержание лития в модельном растворе, мг/дм ³		
		Введено	Найдено без введения в пробу калия	Найдено с введением в пробу калия
Экстракт водной вытяжки	300	0,05	0,052 ± 0,004	0,068 ± 0,004
Раствор зольного остатка мозговой ткани крыс	200	0,05	0,052±0,003	0,063±0,002

Устранение влияния калия на определение лития может быть достигнуто путем введения в раствор спектроскопического буфера, использованием метода добавок. Но наилучшие результаты получены путем предварительного определения содержания матричного элемента (калия), и последующего его введения в стандартные растворы для построения калибровочных графиков. Так перед спектральным анализом водных вытяжек на содержание лития в растительном сырье и мозговой ткани подопытных крыс рекомендуется первоначально определить содержание калия в анализируемом растворе. Далее ввести корректирующую добавку калия в стандартные образцы и затем проводить контрольные измерения на содержание лития. В некоторых случаях корректировку целесообразно проводить одновременно и по калию, и по натрию.

В результате проведенных исследований подобраны оптимальные процедуры аналитического сопровождения разработки лекарственных препаратов, заключающиеся в выборе вариантов пробоподготовок и соответствующих методов анализа. Подобраны оптимальные условия контроля сопутствующих литию элементов, оказывающих мешающее матричное влияние. Впервые выполнено аналитическое сопровождение скрининга БАВ, обладающих ритмомоделирующим эффектом. Установлено, что фракции ВРПС (водорастворимые полисахариды) и ДВ (дубильные вещества), вводимые в организм подопытных крыс, повышают содержание лития в мозговой ткани на 45 % и 82 %, соответственно, по сравнению с контрольной группой. Совместно с сотрудниками СибГМУ установлено, что фракция ВРПС оказывает тонизирующее (возбуждающее) действие на ЦНС без проявления ритмомоделирующих эффектов, в то время как фракция ДВ оказывает противоположное фармакологическое действие (седативный эффект, присущий солям лития) и проявляет ритмомоделирующую активность.

Пятая глава посвящена возможности практического применения, таблица 7,

Таблица 7 – Содержание химических элементов в волосах мужчин и женщин Томской области. Анализ проведен по разработанной методике **МУ № 08–47/380.01.00143-2013.2016.**
(Мс – медиана, q25 – нижний квартиль, q75 – верхний квартиль)

Элемент	20–30 лет, Мс (q25–q75)		50–60 лет, Мс (q25–q75)		80–90 лет, Мс (q25–q75)		Референтные значения
	Муж	Жен	Муж	Жен	Муж	Жен	
Ca	663 (289–1474)	4468 (3093–5251)	393 (312–3081)	3110 (572–4747)	300 (294–306)	996 (694–1606)	Жен 600-3000; Муж-300-1000
Mg	54 (32–76)	252 (131–326)	50 (30–337)	302 (153–639)	36 (33–38)	61 (59–252)	Жен 60-200; Муж 30-70
P	128 (89–311)	122 (100–176)	100 (84–221)	123 (118–125)	182 (117–248)	81 (39–97)	Жен 140-170; Муж 135-200
Si	44 (33–324)	240 (122–397)	167 (52–393)	123 (10–187)	185 (72–297)	459 (43–465)	Жен 13-50; Муж 11-150
Zn	173 (97–336)	268 (156–476)	129 (109–214)	767 (130–1337)	172 (118–225)	80 (43–141)	Жен 180-230; Муж 150-200
Al	8 (5–12)	15 (4.3–21)	4,5 (4,1–21)	6 (4,6–12)	3.1 (0.40–5.8)	6.2 (6.0–7.1)	1 – 40
Fe	13.4 (10–19)	10.6 (5.3–24)	11 (6,1–20)	17,7 (11–156)	7.3 (4.9–9.7)	14 (4.2–28)	10-25
Cu	6.2 (2.8–12)	7.7 (5.9–17)	4,7 (3,9–7,8)	7,7 (5,1–14)	4.3 (2.4–6.2)	3.0 (2.6–3.2)	Жен 11-17; Муж 10-25
Mn	1.03 (0.6–1.5)	4.6 (2.5–7.7)	0,64 (0,47–3)	4,3 (0,9–24)	0.45 (0.39–0.50)	3.3 (1.4–5.0)	Жен 1,01-28,9; Муж 0,32-1,13
As	0.21 (0.17–0.44)	0.1 (0.04–0.67)	0.6 (0.01–1.8)	Не обнаружено	0.11 (0.050–0.17)	Не обнаружено	0,2-3
Pb	0.52 (0.3–1.1)	0.5 (0.30–0.72)	0,37 (0,22–0,96)	0,12 (0,05–0,16)	0.68 (0.050–1.3)	0.19 (0.05–0.86)	2-4
Ti	2.24 (1.5–5.2)	1.9 (1.0–6.1)	2,3(1,5–3,2)	2,8 (0,14–3,0)	1.4 (0.90–1.9)	0.58 (0.43–3.5)	0,5-2,0
B	0.06 (0.025–0.1)	0.03 (0.004–0.01)	0,14 (0,02–0,26)	0,06 (0,01–0,29)	0.006 (0.002–0.01)	0.01 (0.008–0.02)	0,4-5,0
Bi	0.05 (0.002–0.090)	0.1 (0.01–0.20)	0.1 (0.03–0.86)	Не обнаружено	0.019 (0.010–0.027)	0.15 (0.05–0.58)	0-2
Cd	0.05 (0.01–0.10)	0.5 (0.1–1.0)	Не обнаружено	Не обнаружено	0.006 (0.002–0.009)	Не обнаружено	0,03-2 (ПДК 0,5)
Co	0.05 (0.01–0.1)	0.5 (0.01–0.1)	0.01 (0.006–0.08)	Не обнаружено	0.013 (0.008–0.017)	Не обнаружено	0,05-0,5
Cr	0.17 (0.1–0.6)	0.19 (0.10–0.32)	0.11 (0.08–0.35)	0.059 (0.029–0.21)	0.085 (0.040–0.13)	0.01 (0.09–0.20)	0,15-1,5
Sn	0.19 (0.1–0.4)	0.77 (0.50–12)	0.11 (0.07–0.13)	0.46 (0.14–2.2)	0.031 (0.018–0,044)	0.12 (0.04–0.26)	0,05-2,5
Mo	0.01 (0.003–0.035)	0.30 (0.12–0.49)	0.05 (0.01–0.20)	0.14 (0.12–0.17)	0.82 (0.070–1.8)	Не обнаружено	0,02-2
Ni	0.11 (0.05–0.13)	0.19 (0.12–0.31)	0.05 (0.01–0.18)	0.56 (0.28–0.76)	0.067 (0.034–0.10)	0.32 (0.02–3.2)	0,1-2
Zr	0.08 (0.015–0,20)	0.61 (0.10–9.4)	0.05 (0.02–0.18)	0.32 (0.13–1.0)	0.015 (0.0004–0.030)	0.06 (0.02–0.08)	0-2,5
Ag	0.25 (0.1–0.70)	0.13 (0.06–20)	0.10 (0.08–0.22)	0.23 (0.02–0.73)	0.030 (0.010–0.050)	0.05(0.02–0.11)	0.06

разработанных методик и подходов в современной медицине для оценки элементного статуса человека, для диагностики заболеваний и коррекции лечения в неврологии и психиатрии для создания маркеров оценки интеллектуальных способностей человека. Разработанные подходы к анализу растений, водных вытяжек, фракций биологически активных веществ (БАВ) и мозговой ткани подопытных крыс позволили установить ярко выраженную ритмомодулирующую активность водных экстрактов и выделить группы биологически активных веществ (БАВ) из растений *Agrimonia pilosa*.

По разработанной методике проведен анализ волос около 500 пациентов с целью дополнительной диагностики заболеваний, оценки среды обитания и восстановления элементного баланса организма. Обобщенные результаты представлены в таблице 7. Сравнивая содержание элементов в волосах человека с референтными значениями, можно оценить степень элементного дисбаланса организма. Из таблицы 7 видно, что у большинства пациентов (примерно 80 %) в той или иной степени выражено отклонение от нормы (дисбаланс) микроэлементов. Что является следствием недостаточного их поступления в организм.

В результате проведенных исследований в клиниках СибМГУ по результатам анализа волос в группе пациентов с постинсультными когнитивными нарушениями обнаружено снижение микроэлементов магния, марганца, а также увеличение содержания алюминия (при правополушарном инсульте) и свинца. Отмечается дефицит магния у больных с инсультом по сравнению с контролем. У пациентов с инсультом выявлено достоверное повышение концентрации в волосах условно токсичных элементов Cd и Pb, эссенциальных микроэлементов Cu, Fe, Mn и снижение концентрации Zn в сравнении с референтными значениями.

Так же проведены исследования психологических особенностей больных с несосудистой неврологической патологией и их результаты соотнесены с данными элементного анализа волос. Марганец влияет на мышечные рефлексы, функции памяти и нервную раздражительность. Установлено, что повышенная концентрация ванадия в элементном статусе больных может являться обоснованием предрасположенности к хронической шизофрении.

Нами впервые была исследована возможность использования элементного анализа волос в качестве маркера оценки интеллектуальных способностей. В связи с этим был проведен ряд экспериментов на выявление зависимости элементного состава волос от IQ.

В исследовании приняли участие около 50 человек, средний возраст которых, составил 21 год. На первом этапе исследования был определен уровень интеллектуального развития с помощью теста Айзенка. На втором этапе проведен элементный анализ волос участников эксперимента по разработанной методике. По результатам исследований для элементов, включенных в методику, наблюдается ряд закономерностей, например, у женщин наблюдаются характерные зависимости ниспадающего характера для элементов: Be, Mo, Cd и Sn в волосах в зависимости от увеличения IQ. Таким образом, проведенные исследования позволяют косвенно без проведения специальных исследований, попутно с установлением элементного статуса испытуемого, оценить его интеллектуальную способность.

В результате исследований, связанных с созданием лекарственных препаратов установлено, что водный экстракт надземной части репейника волосистого (*Agrimonia pilosa*), содержащий повышенные концентрации лития, обладает ритмомоделирующим действием. Исследование содержания лития в мозге животных, получавших экстракт, позволило с большей долей вероятности полагать, что ритмомоделирующее действие экстракта репейника связано с литием. Было установлено, что, действительно, мозг животных, получавших водный экстракт репейника, содержит больше лития ($0,86 \pm 0,06$) мкг/г, чем мозг тех крыс, которые его не получали ($0,50 \pm 0,03$) мкг/г. Таким образом, в исследовании установлено накопление лития в надземной части репейника волосистого и выявлена специфическая для лития хронобиологическая активность полученного растительного экстракта при введении последнего крысам.

Выводы:

1. Впервые проведены исследования по установлению молекулярного, фазового и элементного состава зольного остатка волос с целью оптимизации дугового атомно-эмиссионного спектрального анализа. Определены макрокомпоненты (CaSO_4 и CaCO_3), влияющие на формирование аналитического сигнала примесей и предложены способы их устранения.
2. Оптимизированы способы проведения спектрального анализа основных компонентов, находящихся в волосах в диапазоне концентраций 10–200 мкг/г и более, и примесей на уровне концентраций 1–10 мкг/г и менее.

3. Разработана и метрологически аттестована методика МУ 08-47/380 «Методика (метод) измерений массовой концентрации элементов в пробах волос методом атомно-эмиссионного анализа с дуговым возбуждением спектра». Методика предназначена для использования в лаборатории мониторинга окружающей среды (ЛМОС), входящей в состав аккредитованного Томского регионального центра коллективного пользования Томского государственного университета.
4. Создана структурно-модельная схема аналитического сопровождения разработки лекарственных препаратов, обладающих ритмомоделирующим эффектом, заключающаяся в выборе вариантов пробоподготовок и соответствующих методов анализа. Подобраны оптимальные условия контроля лития и сопутствующих ему элементов, оказывающих мешающее матричное влияние.
5. Разработаны соответствующие подходы к анализу растений, водных вытяжек, фракций биологически активных веществ (БАВ) и мозговой ткани подопытных крыс.
6. Представлен широкий спектр практического применения разработанных методик к анализу биологических объектов.

Интеллектуальная собственность: МУ ФР.1.31.2013.13831 Методика (метод) измерений массовой концентрации элементов в пробах волос методом атомно-эмиссионного анализа с дуговым возбуждением спектра.

Статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук, и в журнале, индексируемом Web of Science и Scopus:

1. Отмахов В. И. Дуговой атомно-эмиссионный спектральный анализ лекарственных растений / В. И. Отмахов, Е. В. Петрова, И. В. Шилова, А. А. Батанина, **И. С. Кускова**, Е. С. Рабцевич // Заводская лаборатория. Диагностика материалов. – 2015. – Т. 81, № 1, ч. II. – С. 145–148. – 0,28 / 0,05 п.л.

2. Катаева Н. Г. Микроэлементный состав волос при инсульте с коморбидными депрессивными и когнитивными нарушениями / Н. Г. Катаева, В. И. Отмахов, Е. В. Петрова, **И. С. Кускова**, Е. А. Шараевская, С. Г. Катаев, О. Г. Берестнева // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2015. – Т. 115, № 9-2 : Инсульт (спецвыпуск). – С. 55–59. – DOI: 10.17116/jnevro20151159255-59. – 0,56 / 0,08 п.л.

3. Замощина Т. А. Экспериментальная оценка хронобиологической активности водного экстракта надземной части репейника волосистого / Т. А. Замощина, Е. А. Краснов, В. И. Отмахов, Е. В. Петрова, Я. Е. Решетов, Е. Ю. Просекина, Т. А. Томова, **И. С. Кускова** // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2016. – Т. 79, № 5. – С. 3–6. – 0,49 / 0,06 п.л.

4. Шилова И. В. Химико-фармакологическое изучение растительных сборов, улучшающих когнитивно-мнестические функции / И. В. Шилова, Н. И. Суслов, В. И. Отмахов, Л. Н. Зибарева, И. А. Самылина, Е. В. Мазин, Е. В. Петрова,

М. С. Бабушкина, Т. Ю. Ковалева, **И. С. Кускова**, А. В. Крапивин // Химико-фармацевтический журнал. – 2016. – Т. 50, № 10. – С. 27–32. – 0,48 / 0,04 п.л.

в переводной версии журнала:

Shilova I. V. Chemical and Pharmacological Study of Herbal Preparations that Improve Cognitive-Mnemonic Functions / I. V. Shilova, N. I. Suslov, V. I. Otmakhov, L. N. Zibareva, I. A. Samylina, E. V. Mazin, E. V. Petrova, M. S. Babushkina, T. Yu. Kovaleva, **I. S. Kuskova**, A. V. Krapivin // Pharmaceutical Chemistry Journal. – 2016. – Vol. 50, is. 10. – P. 654–658. – DOI: 10.1007/s11094-017-1508-4 (*Scopus*)

5. Otmakhov V. I. Spectral Analysis of Hair to Determine the Elemental Status of Human / V. I. Otmakhov, N. G. Kataeva, **I. S. Kuskova**, E. V. Petrova, I. V. Shilova // Key Engineering Materials. – 2016. – Vol. 670. – P. 207–212. – DOI: 10.4028/www.scientific.net/KEM.670.207. – 0,49 / 0,10 п.л. (*Scopus*)

6. Otmakhov V. New Method of Spectral Analysis of Human Hair / V. Otmakhov, **I. Kuskova**, E. Petrova, E. Rabchevich, N. Kataeva, I. Shilova // AIP Conference Proceedings. – 2016. – Vol. 1772. – P. 050002-1-050002-8. – DOI: 10.1063/1.4964572. – 0,58 / 0,10 п.л. (*Web of Science*)

Публикации в других научных изданиях:

7. Батанина А. А. Применение атомной спектроскопии для исследования лекарственных растений флоры Сибири – концентраторов микроэлементов и оценка возможности создания лекарственных средств на их основе / А. А. Батанина, **И. С. Кускова**, О. К. Овчинникова // Химия и химическая технология в XXI веке : сборник материалов XV Международной научно-практической конференции имени профессора Л. П. Кулева студентов и молодых ученых. Томск, 26–29 мая 2014 г. – Томск, 2014 – Т. 1. – С. 167–169. – 0,11 / 0,04 п.л.

8. Отмахов В. И. Атомно-эмиссионный спектральный анализ лекарственных трав флоры Сибири / В. И. Отмахов, Е. В. Петрова, А. А. Батанина, **И. С. Кускова**, Е. С. Рабцевич // Применение анализаторов МАЭС в промышленности : материалы XIV Международного симпозиума. Новосибирск, 19–21 августа 2014 г. – Новосибирск, 2014. – С. 96–99. – 0,18 / 0,04 п.л.

9. Катаева Н. Г. Гендерные различия микроэлементного состава волос у пациентов с острой цереброваскулярной патологией / Н. Г. Катаева, В. И. Отмахов, **И. С. Кускова**, Е. А. Шараевская // Неврология Сибири. – 2015. – № 2. – С. 134. – 0,08 / 0,02 п.л.

10. **Кускова И. С.** Дуговой атомно-эмиссионный спектральный анализ с применением МАЭС биосубстратов человека (волосы) / И. С. Кускова, В. И. Отмахов, Е. В. Петрова // Теоретические и прикладные вопросы науки и образования : сборник научных трудов по материалам международной научно-практической конференции. Тамбов, 31 января 2015 г. – Тамбов, 2015. – Ч. 8. – С. 72–74. – 0,13 / 0,04 п.л.

11. **Кускова И. С.** Аналитическое сопровождение создания лекарственных препаратов на основе растений семейства розоцветных (элементный состав) / И. С. Кускова, В. И. Отмахов, Е. В. Петрова // Пути применения научных достижений : тенденции, перспективы и технологии развития в экономике, управлении проектами, педагогике, праве, истории, культурологии, искусствоведении, языкознании, природопользовании, растениеводстве, биологии, зоологии, химии, политологии, психологии, медицине, филологии, философии, социологии, математике, технике, физике, информатике, градостроительстве : сборник научных статей по итогам международной научно-практической конференции. Санкт-Петербург, 13–14 февраля 2015 г. – Санкт-Петербург, 2015. – С. 98–100. – 0,16 / 0,05 п.л.

12. **Кускова И. С.** Применение дуговой атомно-эмиссионной спектроскопии для анализа биосубстратов с целью оценки элементного статуса человека / И. С. Кускова, Д. А. Корсакова, В. И. Отмахов, Е. В. Петрова // Аналитика РБ-2015 : сборник материалов Четвертой Республиканской конференции по аналитической химии с международным участием. Минск, 15–16 мая 2015 г. – Минск, 2015. – С. 64. – 0,07 / 0,02 п.л.

13. **Кускова И. С.** Химико-аналитический контроль биосубстратов человека для диагностики заболеваний и оценки среды обитания / И. С. Кускова, В. И. Отмахов, Е. В. Петрова // Полифункциональные химические материалы и технологии : материалы международной научной конференции. Томск, 21–22 мая 2015 г. – Томск, 2015. – Т. 3. – С. 184–187. – 0,28 / 0,09 п.л.

14. **Кускова И. С.** Элементный анализ на различных стадиях разработки лекарственных препаратов / И. С. Кускова, А. А. Батанина, А. В. Обухова // Химия и химическая технология в XXI веке : материалы XVI Международной научно-практической конференции студентов и молодых ученых, посвященной 115-летию со дня рождения профессора Л. П. Кулева. Томск, 25–29 мая 2015 г. – Томск, 2015. – Т. 1. – С. 269–271. – 0,12 / 0,04 п.л.

15. Отмахов В. И. Элементный анализ волос методом дуговой атомно-эмиссионной спектрометрии с целью диагностики заболеваний / В. И. Отмахов, Н. Г. Катаева, **И. С. Кускова**, Е. В. Петрова // Химический анализ и медицина : сборник тезисов I Всероссийской конференции с международным участием. Москва, 09–12 ноября 2015 г. – Москва, 2015. – С. 134. – 0,08 / 0,02 п.л.

16. Отмахов В. И. Аналитическое сопровождение получения литийсодержащих растительных экстрактов ритмомоделирующего действия / В. И. Отмахов, **И. С. Кускова**, Е. В. Петрова, Е. А. Краснов, Т. А. Замощина, Я. Е. Решетов, Е. С. Рабцевич, Д. Е. Бабенков // Вестник Томского государственного университета. Химия. – 2016. – № 2 (4). – С. 35–44. – DOI: 10.17223/24135542/4/4. – 0,61 / 0,08 п.л.

Подписано в печать 04.10.2017 г. Тираж 100 экз.

Кол-во стр. 24. Заказ 139

Бумага офсетная. Формат А5. Печать RISO.

Отпечатано в типографии ООО «СПБ Графика»

634034, г. Томск, ул. Усова 4 а, оф. 150.

Тел. 89039547362