

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2024

Уколов А.И.^{1,2}, Баринов В.А.², Радилов А.С.¹

Разработка хроматомас-спектрометрической методики для биологического контроля летучих промышленных загрязнителей

¹ФГУП «Научно-исследовательский институт гигиены, профпатологии и экологии человека» Федерального медико-биологического агентства, 188663, Ленинградская область, Российская Федерация;

²ФГБУ «Научно-клинический центр токсикологии имени академика С.Н. Голикова Федерального медико-биологического агентства», 192019, Санкт-Петербург, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Введение. Общепромышленные загрязнители в число которых включены летучие промышленные загрязнители (ЛПЗ): аллилхлорид, бутилхлорид, хлороацетонитрил, пентахлорэтан, гексахлорэтан, *транс*-1,4-дихлор-2-бутен, акрилонитрил, метакрилонитрил, метилметакрилат, этилметакрилат, метилакрилат, 2-нитропропан, нитробензол, диэтиловый эфир, тетрагидрофуран и дисульфид углерода широко применяются в отечественной химической промышленности, однако до сих пор не были разработаны эффективные методы количественного определения их биомаркеров в биологических средах работников химических производств.

Цель исследования – разработка высокочувствительной газохроматографической методики определения соединений группы ЛПЗ в цельных крови и моче для их биологического контроля и апробация методики с использованием моделирования интоксикации на лабораторных животных.

Материал и методы. Экспериментальное моделирование интоксикации выполнено при подкожном (п/к) введении токсикантов самцам кроликов породы шиншилла. Определение биомаркеров токсикантов выполняли с использованием газового хроматографа с одноквадрупольным масс-анализатором (ГХ-МС) с предварительным извлечением компонентов из паровой фазы над образцом твёрдофазной микроэкстракции.

Результаты. Разработана и метрологически аттестована методика определения в крови и моче аллилхлорида, бутилхлорида, хлороацетонитрила, пентахлорэтана, гексахлорэтана, *транс*-1,4-дихлор-2-бутена, акрилонитрила, метакрилонитрила, метилметакрилата, этилметакрилата, метилакрилата, 2-нитропропана, нитробензола, диэтилового эфира, тетрагидрофурана, и дисульфида углерода. Достигнутые пределы количественного определения составляют не более 1 нг/мл при пределе детектирования 0,2 нг/мл в крови и моче.

Ограничения исследования. Токсикокинетические параметры экспериментально определены на одном виде животных, для экстраполяции на человека использовано аллометрическое масштабирование.

Заключение. Анализ результатов оценки ожидаемых концентраций ЛПЗ в крови и моче показывает, что биологический контроль в рабочей зоне на уровне 0,5 ПДК_{р.з.} возможно осуществить для дисульфида углерода, диэтилового эфира, бутилхлорида, 1,4-дихлорбутена-2 и тетрагидрофурана при исследовании крови и мочи; метакрилонитрила и гексахлорэтана (нижнее значение предела определения) – при исследовании только мочи.

Разработанные подходы к обоснованию методов биологического контроля вредных веществ – это научно-методическая платформа для внедрения биологических ПДК и обеспечения химической безопасности Российской Федерации.

Ключевые слова: летучие органические загрязнители; биомониторинг; методика измерений; хромато-масс-спектрометрия

Соблюдение этических стандартов. Исследование выполнено в соответствии с заключением № 2 локального этического комитета ФГУП «НИИ ГПЭЧ» ФМБА России от 05.10.2018 г.

Для цитирования: Уколов А.И., Баринов В.А., Радиллов А.С. Разработка хроматомасс-спектрометрической методики для биологического контроля летучих промышленных загрязнителей. *Токсикологический вестник*. 2024; 32(4): 248–254. <https://doi.org/10.47470/0869-7922-2024-32-4-248-254>

Для корреспонденции: Уколов Антон Игоревич, кандидат хим. наук, зам. заведующего отделом токсикологии ФГУП «НИИ ГПЭЧ» ФМБА России, 188 663, Ленинградская область, Российская Федерация. E-mail: AntonUkolov@gmail.com

Участие авторов: Уколов А.И. – выполнение измерений и исследований, написание текста статьи; Баринов В.А. – обработка результатов; Радиллов А.С. – редактирование. Все соавторы – утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Поступила в редакцию: 17 декабря 2023 / Принята в печать: 10 июля 2024 / Опубликовано: 30 августа 2024

Anton I. Ukolov^{1,2}, Vladimir A. Barinov², Andrey S. Radilov¹

Development of a gas chromatography-mass spectrometric technique for the biological control of volatile industrial pollutants

¹Federal State Unitary Enterprise “Research Institute of Hygiene, Occupational Pathology and Human Ecology” FMBA of Russia, 188663, Leningrad Region, Russian Federation;

²Federal State Budgetary Institution “Scientific and Clinical Center of Toxicology named after Academician S.N. Golikov of the Federal Medical and Biological Agency”, 129019, St. Petersburg, Russian Federation

ABSTRACT

Introduction. General industrial pollutants, which includes volatile industrial pollutants (VIP) allyl chloride, butyl chloride, chloroacetonitrile, pentachloroethane, hexachloroethane, trans-1,4-dichloro-2-butene, acrylonitrile, methacrylonitrile, methyl methacrylate, ethyl methacrylate, methyl acrylate, 2-nitropropane, nitrobenzene, diethyl ether, tetrahydrofuran and carbon disulfide are widely used in the domestic chemical industry, but effective methods for the quantitative determination of their biomarkers in the biological media of chemical production workers have not yet been developed.

The purpose of the study is to develop a highly sensitive gas chromatographic technique for the determination of compounds of the VIP group in whole blood and urine for their biological control, and its testing using modeling of intoxication in laboratory animals.

Material and methods. Experimental modeling of intoxication was carried out with subcutaneous (s/c) injection of toxicants to male chinchilla rabbits. Determination of biomarkers of toxicants was performed using a gas chromatograph with a single quadrupole mass analyzer (GC-MS) with preliminary extraction of components from the vapor phase above the sample by solid-phase microextraction.

Results. A method for the determination of allyl chloride, butyl chloride, chloroacetonitrile, pentachloroethane, hexachloroethane, trans-1,4-dichloro-2-butene, acrylonitrile, methacrylonitrile, methyl methacrylate, ethyl methacrylate, methyl acrylate, 2-nitropropane, nitrobenzene, diethyl ether, tetrahydrofuran, and carbon disulfide in blood and urine was developed and metrologically certified. The achieved limits of quantification are no more than 1 ng/ml with a detection limit of 0.2 ng/ml in blood and urine.

Limitations. Toxicokinetic parameters were experimentally determined on one animal species; allometric scaling was used for extrapolation to humans.

Conclusion. Analysis of the results of the assessment of the expected concentrations of VIP in blood and urine shows that biological control in the working area at the level of 0.5 MPC can be carried out for carbon disulfide, diethyl ether, butyl chloride, 1,4-dichlorobutene-2 and tetrahydrofuran in the study of blood and urine; methacrylonitrile and hexachloroethane (the lower value of the determination limit) – in the study of urine only. The developed approaches to substantiate methods of biological control of harmful substances are a scientific and methodological platform for the introduction of biological MPC and ensuring the chemical safety of the Russian Federation.

Keywords: volatile organic pollutants; biomonitoring; measurement techniques; gas chromatography-mass spectrometry

Compliance with ethical standards. Conclusion No. 2 of the local ethical committee of the Federal State Unitary Enterprise “Research Institute of Hygiene, Occupational Pathology and Human Ecology” FMBA of Russia dated October 5, 2018 was received.

For citation: Ukolov A.I., Barinov V.A., Radilov A.S.. Development of a gas chromatography-mass spectrometric technique for the biological control of volatile industrial pollutants. *Toksikologicheskii vestnik / Toxicological Review*. 2024; 32(4): 248–254. <https://doi.org/10.47470/0869-7922-2024-32-4-248-254> (in Russian)

For correspondence: Anton I. Ukolov, Candidate of Chemical Sciences, Deputy Head of the Department of Toxicology of the Federal State Unitary Enterprise “Research Institute of Hygiene, Occupational Pathology and Human Ecology” FMBA of Russia, 188663, Leningrad Region, Russian Federation. E-mail: AntonUkolov@gmail.com

Authors contribution: Ukolov A.I. – performing measurements and research, writing the text of the article; Barinov V.A. – processing of results; Radilov A.S. – editing. All co-authors – approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest

Funding. The study had no sponsorship.

Received: December 17, 2023 / Accepted: July 10, 2024 / Published: August 30, 2024/

Введение

Летучие органические соединения, по определению IUPAC, – это органические вещества, имеющие при 293,15 К давление паров равное 0,01 кПа или более*. Под это определение попадают вещества различных классов и физико-химических свойств. Наиболее важное применение летучих органических соединений в промышленности – это их использование в качестве растворителей и мономеров при производстве полимерных материалов. В производственных условиях воздействие летучих соединений на персонал зачастую представляет собой воздействие комбинации из 5–10 различных веществ. Такое интегральное воздействие комбинированного химического фактора возможно оценить только методами биологического мониторинга [1], причём метод должен охватывать репрезентативную группу целевых соединений.

Для разработки методов биологического мониторинга, а впоследствии и контроля, нами была сформирована группа из 16 летучих промышленных загрязнителей (ЛПЗ), в которую включены соединения, применяющиеся в промышленности и имеющие преимущественное агрегатное состояние в воздухе в условиях производства – пары. В группу вошли галогенпроизводные: аллилхлорид [2], бутилхлорид, хлорэтонитрил [3], пентахлорэтан, гексахлорэтан [4] и *транс*-1,4-дихлор-2-бутен; производные акриловой кислоты: акрилонитрил [5], метакрилонитрил [6], метилметакрилат, этилметакрилат и метилакрилат; нитросоединения: 2-нитропропан [7] и нитробензол; простые эфиры: диэтиловый эфир [8] и тетрагидрофуран, а также серосодержащий дисульфид углерода [9].

* Commission of the European communities. Proposal for council directive on limitation of emissions of volatile organic compounds due to the use of organic solvents in certain industrial activities. 96/0276 SYN Article 2.

Материал и методы

Для экспериментального моделирования интоксикации ЛПЗ использовали самцов кроликов породы шиншилла, полученных из питомника лабораторных животных «Рапполово» (ФГБУ «Петербургский институт ядерной физики им. Б.П. Константинова Национального исследовательского центра «Курчатовский институт», Гатчина). Введение токсикантов осуществляли подкожно. Токсикометрические данные ЛПЗ (DL_{50}) при подкожном введении лабораторным животным взяты из источников литературы и приведены в табл. 1 [10].

ЛПЗ растворяли в 1 мл метанола в концентрации 2 мг/мл для каждого компонента смеси, затем смесь разводили в 3 раза метанолом и вводили каждому кролику массой тела 3 кг по 1 мл разведённой смеси подкожно. Таким образом, каждому кролику было введено по 0,67 мг каждого компонента смеси в дозе 0,22 мг/кг.

Отбор крови осуществляли из краевой вены уха сначала до введения смеси (фоновый контроль), затем через 10, 30 мин; 1, 2, 4, 6 ч; 1, 2 и 5 сут после введения смеси. Мочу кроликов собирали до введения смеси, затем в течение первых 3–6 ч, далее через 1, 2, 3 и 5 сут.

На рис. 1 представлена блок-схема разработанной методики определения летучих органических соединений в крови и моче кроликов методом газовой хроматомасс-спектрометрии (ГХ-МС).

В вials для парофазного анализа объёмом 10 мл вносили 3 мл образца (деионизованной воды, крови или мочи). Затем пробу термостатировали в течение 10 мин при 40 °С при постоянном перемешивании. Отбор пробы проводили на микроволокно 85 μ m Carboxen/PDMS из равновесного пара в течение 10 мин при постоянном перемешивании пробы и при 40 °С. Термодесорбцию

Токсикометрические характеристики соединений группы ЛПЗ
Toxicometric parameters of VIP group

Вещество	DL ₅₀ н/к (кролики), мг/кг	ПДК _{р.з.} (ОБУВ _{р.з.}), мг/м ³	Доза, мг/кг
Акрилонитрил	25–186	0,5	0,22 (0,001–0,009 DL ₅₀)
Аллилхлорид	23	0,3	0,22 (0,009 DL ₅₀)
Дисульфид углерода	2780	3,0	0,22 (7,0·10 ⁻⁵ DL ₅₀)
Хлорацетонитрил	71–85	–	0,22 (0,0025–0,003 DL ₅₀)
н-Бутилхлорид	2670	0,5	0,22 (8,2·10 ⁻⁵ DL ₅₀)
<i>транс</i> -1,4-Дихлор-2-бутен	89	0,1	0,22 (0,0025DL ₅₀)
Диэтиловый эфир	1215	300,0	0,22 (1,8·10 ⁻⁴ DL ₅₀)
Этилметакрилат	3630	50,0	0,22 (6,0·10 ⁻⁵ DL ₅₀)
Гексахлорэтан	4460	–	0,22 (7,0·10 ⁻⁵ DL ₅₀)
Метакрилонитрил	268	1,0	0,22 (8,2·10 ⁻⁴ DL ₅₀)
Метилакрилат	300	5,0	0,22 (7,0·10 ⁻⁴ DL ₅₀)
Метилметакрилат	7872	10,0	0,22 (2,8·10 ⁻⁵ DL ₅₀)
Нитробензол	780	3,0	0,22 (2,8·10 ⁻⁴ DL ₅₀)
2-Нитропропан	75	–	0,22 (0,003DL ₅₀)
Пентахлорэтан	920	–	0,22 (2,4·10 ⁻⁴ DL ₅₀)
Тетрагидрофуран	1650	100,0	0,22 (1,3·10 ⁻⁴ DL ₅₀)

аналитов проводили в горячем инжекторе хроматографа при 250 °С в течение 1 мин.

Для определения ЛПЗ использовали газовый хроматограф — масс-спектрометр GCMS QP2010 (Shimadzu, Япония) с капиллярной колонкой DB-624 30 м × 0,25 мм × 1,4 мкм. Масс-спектрометрический анализ: энергия ионизирующих электронов 70 эВ, температура ионного источника 200 °С, режим мониторинга избранных ионов (SIM). Времена удерживания и характеристичные ионы (*m/z*) приведены в табл. 2.



Рис. 1. Блок-схема ГХ-МС-методики определения летучих органических соединений в биологических образцах.

Fig. 1. Block diagram of the GC-MS-method for the determination of volatile organic compounds in biological samples.

Газохроматографическое разделение: температура испарителя 250 °С; ввод пробы без деления потока (0,5 мин); температурная программа: начальная температура колонки 40 °С (3 мин), скорость подъема температуры с 5 °С/мин до 55 °С, скорость подъема температуры 10 °С/мин, конечная температура колонки 220 °С, выдержка при конечной температуре — 5 мин; газ-носитель — гелий, расход газа-носителя через колонку 1 мл/мин. Температура интерфейса 270 °С.

Результаты и обсуждение

Подбор условий пробоподготовки и газохроматографического разделения проводили сначала с внесением смеси ЛПЗ в воду, а затем в образцы цельной крови, гемолизованной крови и мочи кроликов.

В хроматографическую виалу объемом 4 мл, содержащую 1 мл деионизированной воды (крови, мочи), вносили определенное количество рабочего раствора, содержащего 5 (20,0; 50,0; 100,0; 200,0) нг смеси ЛПЗ и 40 нг смеси дейтерированных веществ в качестве хроматографических стандартов. Пробу термостатировали в течение 6 мин при 40 °С, при постоянном перемешивании.

Отбор пробы производили на микроволокно 85 µm Carboxen/PDMS из равновесного пара в течение 6 мин при постоянном перемешивании пробы и при 40 °С. Термодесорбцию уловлен-

Таблица 2 / Table 2

Газохроматографические времена удерживания и характеристичные ионы компонентов модельной смеси. Приведено сравнение времён удерживания хроматографических пиков с использованием колонок SPB-1701 и DB-624

Gas chromatographic retention times and characteristic ions of the components of the model mixture. A comparison of retention times recorded using SPB-1701 and DB-624 columns is provided

Вещество	Время удерживания, мин		Характеристичные ионы, <i>m/z</i>
	на колонке SPB-1701	на колонке DB-624	
Этиловый эфир	1,76	3,39	59, 45, 74
Дисульфид углерода	1,86	3,99	76
Аллилхлорид	1,95	4,21	41, 76
Акрилонитрил	2,29	4,75	52, 53
Метилакрилат	2,67	6,67	55
Тетрагидрофуран	2,71	6,84	42, 72
Метакрилонитрил	2,79	7,49	67
Бутилхлорид	2,92	7,49	56
Метилметакрилат	4,12	9,56	69, 100
2-Нитропропан	5,19	10,15	41, 43
Хлорацетонитрил	5,85	10,22	48, 75, 77
Этилметакрилат	5,95	11,59	69
Пентахлорэтан	11,02	15,52	117, 167
<i>транс</i> -1,4-дихлор-2-бутен	11,98	16,47	75, 89, 124
Гексахлорэтан	12,13	18,17	117, 201
Нитробензол	14,78	19,36	77, 123

Примечание. Жирным шрифтом выделены *m/z*, использованные для количественного анализа.

ных анализов проводили в горячем инжекторе хроматографа. Для хроматографического разделения использовали полярную капиллярную колонку SPB-1701. Фрагмент масс-хроматограммы модельной смеси, полученный с использованием этой колонки, приведен на рис. 2 (см. на вклейке).

В качестве внутреннего стандарта опробован нафталин-*d*₈, однако было выявлено, что микроволокно 85 μm Carboxen/PDMS обладает «памятью» по отношению к нафталину, так как в ходе кондиционирования волокна не удавалось получить чистую хроматограмму. В результате мы использовали смесь из трёх внутренних стандартов (табл. 3).

Таблица 3 / Table 3

Параметры хроматомасс-спектрометрического анализа внутренних стандартов
Chromatographical and mass-spectrometrical parameters of internal standards

Вещество	Время удерживания, мин	<i>m/z</i>
Пердейтеробензол	2,96	84
Ацетон- <i>d</i> ₆	1,95	46, 64
Дейтерохлороформ	2,76	84, 86

Масс-спектрометрическое определение летучих органических соединений выполняли в режиме мониторинга избранных ионов в следующих диапазонах:

- с 0,5–2,1 мин регистрация *m/z*: 59; 74; 76; 46; 64;
- с 2,1–2,85 мин регистрация *m/z*: 52; 53; 55; 72; 84; 86; 56;
- с 2,85–3,9 мин регистрация *m/z*: 67; 84; 54;
- с 3,9–6,5 мин регистрация *m/z*: 100; 75; 43; 77; 69;
- с 10–18 мин регистрация *m/z*: 89; 117; 167; 201; 123; 136.

Для повышения эффективности хроматографического разделения компонентов смеси было принято решение о замене колонки SPB-1701 на DB-624, которая отличается повышенной толщиной пленки неподвижной фазы. Показано, что эффективность разделения в этих условиях значительно выше (рис. 3, см. на вклейке).

Стоит отметить, что хроматографическое разделение самых лёгких компонентов модельной смеси при переходе на колонку DB-624 значительно лучше (см. табл. 2). Так, на колонке SPB-1701 эти три компонента элюируются за 0,19 мин, а на колонке DB-624 – за 0,82 мин.

Таблица 4 / Table 4

Диапазон измерений, относительные значения показателей точности, правильности, повторяемости, воспроизводимости и предела воспроизводимости**Measurement range, relative values of accuracy, accuracy, repeatability, reproducibility and reproducibility limit**

Показатель	Значение, %
Диапазон измерений, мг/см ³	от $1,0 \cdot 10^{-6}$ до $2,0 \cdot 10^{-5}$
Относительное среднеквадратическое отклонение повторяемости, σ_r	6
Относительное среднеквадратическое отклонение воспроизводимости, σ_R	8
Границы относительной систематической погрешности при доверительной вероятности $p = 0,95$, $\pm d_c$	5
Показатель точности (границы относительной погрешности при доверительной вероятности $p = 0,95$), $\pm d$	16

Степень извлечения при использовании того или иного микроволокна для определения конкретных органических соединений в значительной степени зависит от качественного и количественного состава анализируемой пробы в целом. Большое значение имеет уровень фонового сигнала в ГХ-МС-анализе, который очень высок в случае полярных микроволокон (Carbowax, Polyacrylate). Кроме того, анализируемые вещества конкурируют между собой и с матричными компонентами в процессе сорбции. Итоговый результат этих процессов заранее непредсказуем и может быть получен лишь в эксперименте с реальными пробами.

В ходе оптимизации методики нами было проведено экспериментальное сравнение различных типов микроволокон с точки зрения эффективности сорбции целевых компонентов из модельной смеси. Вычислить точные значения коэффициентов извлечения анализируемых веществ из матрицы при использовании твердофазной микроэкстракции не представляется возможным.

Экспериментальное сравнение различных типов микроволокон было выполнено с использованием автоматического инжектора (AOC5000, Shimadzu, Япония).

В результате была разработана, оптимизирована и метрологически аттестована «Методика измерений массовых концентраций летучих экотоксикантов в биологических пробах методом газовой хромато-масс-спектрометрии». Выбраны оптимальные условия подготовки проб, газохроматографического разделения и масс-селективного детектирования. Метрологические характеристики методики приведены в табл. 4.

Разработанная методика была апробирована на образцах биологических жидкостей экспериментальных животных, экспонированных смесью летучих промышленных загрязнителей (модельной смесью). Значительным преимуществом разработанной методики является возможность расширения списка анализируемых летучих соединений

без значительных трудовременных затрат, так как сорбция компонентов из паровой фазы на волокно Carboxen/PDMS является наименее селективной по отношению к химическому классу соединений, а естественным ограничением — только молекулярный вес целевых аналитов.

Заключение

Разработана методика определения в крови и моче аллилхлорида, бутилхлорида, хлороацетонитрила, пентахлорэтана, гексахлорэтана, *транс*-1,4-дихлор-2-бутена, акрилонитрила, метакрилонитрила, метилметакрилата, этилметакрилата, метилакрилата, 2-нитропропана, нитробензола, диэтилового эфира, тетрагидрофурана, и дисульфида углерода. Достигнутые пределы количественного определения составляют не более 1 нг/мл при пределе детектирования 0,2 нг/мл в крови и моче. Результаты оценки и масштабирования токсикокинетических параметров ЛПЗ приведены в [11].

Анализ результатов оценки ожидаемых концентраций ЛПЗ в крови и моче, показывает, что биологический контроль в рабочей зоне на уровне 0,5 ПДК_{р.з.} возможно осуществить для дисульфида углерода, диэтилового эфира, бутилхлорида, 1,4-дихлорбутена-2 и тетрагидрофурана при исследовании *крови и мочи*; метакрилонитрила и гексахлорэтана (нижнее значение предела определения) при исследовании *только мочи*; для 2-нитропропана, гексахлорэтана и пентахлорэтана нормативы содержания в воздухе рабочей зоны *не установлены* [12].

Биологический контроль атмосферного воздуха на уровне 0,8 ПДК(ОБУВ)_{атм.} возможно осуществить для диэтилового эфира и бутилхлорида при исследовании *крови и мочи*; 2-нитропропана и тетрагидрофурана при исследовании *только мочи*; для метакрилонитрила и пентахлорэтана нормативы содержания в атмосферном воздухе *не установлены*. Для биологического контроля

метилакрилата, дисульфида углерода, 1,4-дихлор-2-бутена и гексахлорэтана в атмосферном воздухе требуется более чувствительная методика с пределами определения в 3–7 раз ниже, соответственно.

Разработанные подходы к обоснованию методов биологического контроля вредных веществ — это научно-методическая платформа для внедрения биологических ПДК и обеспечения химической безопасности Российской Федерации [13].

ЛИТЕРАТУРА

(пп. 2–10 см. в References)

1. Уколов А.И., Радиллов А.С. Методология определения биомаркёров органических соединений с использованием хроматомакс-спектрометрии. *Медицина экстремальных ситуаций*. 2018; 20(3): 439–50.
11. Уколов А.И., Сорокоумов П.Н., Радиллов А.С. Определение токсикокинетических параметров вредных химических соединений для повышения эффективности биомониторинга. *Медицина экстремальных ситуаций*. 2019; 51: 8–94.
12. Радиллов А.С., Уколов А.И. Токсикометабономика – интеграция профилактической и аналитической токсикологии. *Токсикологический вестник*. 2022; 30(5): 286–96. <https://doi.org/10.47470/0869-7922-2022-30-5-286-296>
13. Уколов А.И., Радиллов А.С. О развитии идей биологического контроля производственного воздействия вредных химических веществ (дискуссия). *Медицина труда и промышленная экология*. 2022; 62 (11): 740 – 6.

REFERENCES

1. Ukolov A.I., Radilov A.S. Methodology for determining biomarkers of organic compounds using gas chromatography-mass spectrometry. *Meditsina ekstremal'nykh situatsii*. 2018; 20(3): 439–50. (in Russian)
2. De Rooij B.M., Commandeur J.N., Groot E.J., Boogaard P.J., Vermeulen N.P. Biotransformation of allyl chloride in the rat. Influence of inducers on the urinary metabolic profile. *Drug Metab Dispos*. 1996; 24(7): 765–72.
3. Ahmed A.E., Jacob S., Loh J.P. Studies on the mechanism of haloacetonitriles toxicity: quantitative whole body autoradiographic distribution of [2-¹⁴C]chloroacetonitrile in rats. *Toxicology*. 1991; 67(3): 279–302.
4. Seldén A., Nygren M., Kvarnlöf A., Sundell K., Spångberg O. Biological monitoring of hexachloroethane. *Int Arch Occup Environ Health*. 1993; 65(1 Suppl): S111–4.
5. Takano R., Murayama N., Horiuchi K., Kitajima M., Kumamoto M., Shono F., Yamazaki H. Blood concentrations of acrylonitrile in humans after oral administration extrapolated from in vivo rat pharmacokinetics, in vitro human metabolism, and physiologically based pharmacokinetic modeling. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2010; 58(2): 252–8.
6. Ghanayem B.I., Sanchez I.M., Burka L.T. Investigation of methacrylonitrile metabolism and the metabolic basis for the differences in its toxicity in rats and mice. *J Pharmacol Exp Ther*. 1994; 269(2): 581–80.
7. U.S. EPA. Provisional Peer-Reviewed Toxicity Values for 2-Nitropropane. U.S. Environmental Protection Agency, Washington, DC, EPA/690/R-19/003F, 2019.
8. Geddes I.C. Metabolism of volatile anaesthetics. *Int Anesthesiol Clin*. 1971; 9(3): 145–69.
9. McKenna M.J., DiStefano V. Carbon disulfide. I. The metabolism of inhaled carbon disulfide in the rat. *J Pharmacol Exp Ther*. 1977; 202(2): 245–52.
10. Abdel-Rehim M. New trend in sample preparation: on-line microextraction in packed syringe for liquid and gas chromatography applications: I. Determination of local anaesthetics in human plasma samples using gas chromatography–mass spectrometry. *J Chromatogr. B*. 2004; 801: 317–21.
11. Ukolov A.I., Sorokoumov P.N., Radilov A.S. Determination of toxicokinetic parameters of harmful chemical compounds to improve the efficiency of biomonitoring. *Meditsina ekstremal'nykh situatsii*. 2019; 51: 8–94. (in Russian)
12. Ukolov A.I., Radilov A.S. Toxicometabolomics – integration of preventive and analytical toxicology. *Toksikologicheskii vestnik*. 2022; 30(5): 286–96. <https://doi.org/10.47470/0869-7922-2022-30-5-286-296> (in Russian)
13. Ukolov A.I., Radilov A.S. On the development of ideas for biological control of industrial exposure to harmful chemicals (discussion). *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya*. 2022; 62 (11): 740–6. (in Russian)

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Уколов Антон Игоревич, кандидат хим. наук, заместитель заведующего отделом токсикологии ФГУП «НИИ ГПЭЧ» ФМБА России, 188663, Ленинградская область, Российская Федерация. E-mail: AntonUkolov@gmail.com

Баринов Владимир Александрович, доктор мед. наук, профессор, ведущий научный сотрудник ФГБУ НКЦТ им. С.Н. Голикова ФМБА России. 129019, Санкт-Петербург, Российская Федерация. E-mail: vladbar.57@yandex.ru

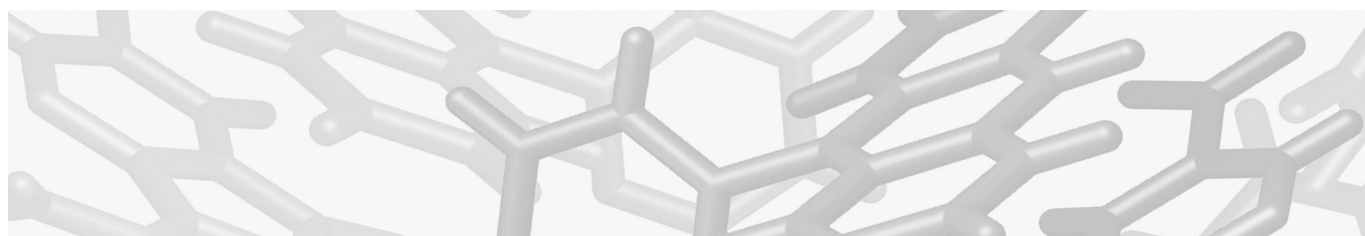
Радиллов Андрей Станиславович, доктор мед. наук, профессор, и.о. директора ФГУП «НИИ ГПЭЧ» ФМБА России, 188663, г.п. Кузьмоловский, Ленинградская область, Российская Федерация. E-mail: radilov@gpech.ru

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Anton I. Ukolov, Candidate of Chemical Sciences, Deputy Head of the Department of Toxicology of the Federal State Unitary Enterprise “Research Institute of Hygiene, Occupational Pathology and Human Ecology” FMBA of Russia, 188663, Leningrad Region, Russian Federation, Scopus Author ID: 25321116600, Researcher ID: S-2545-2016 <https://orcid.org/0000-0002-2911-1260> E-mail: AntonUkolov@gmail.com

Vladimir A. Barinov, Doctor of Medical Sciences, Professor, leading researcher at the Federal State Budgetary Institution “Scientific and Clinical Center of Toxicology named after Academician S.N. Golikov of the Federal Medical and Biological Agency”, 129019, St. Petersburg, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0002-3276-8036> E-mail: vladbar.57@yandex.ru

Andrey S. Radilov, Doctor of Medical Sciences, Professor, Acting Director of the Federal State Unitary Enterprise “Research Institute of Hygiene, Occupational Pathology and Human Ecology” FMBA of Russia, 188663, Leningrad Region, Russian Federation, SPIN-code: 2081-5320, AuthorID: 631675, Scopus ID 6507193049. <https://orcid.org/0000-0003-0776-7434> E-mail: radilov@gpech.ru



*К статье А.И. Уколова и соавт.
To the article by Anton I. Ukolov et al.*

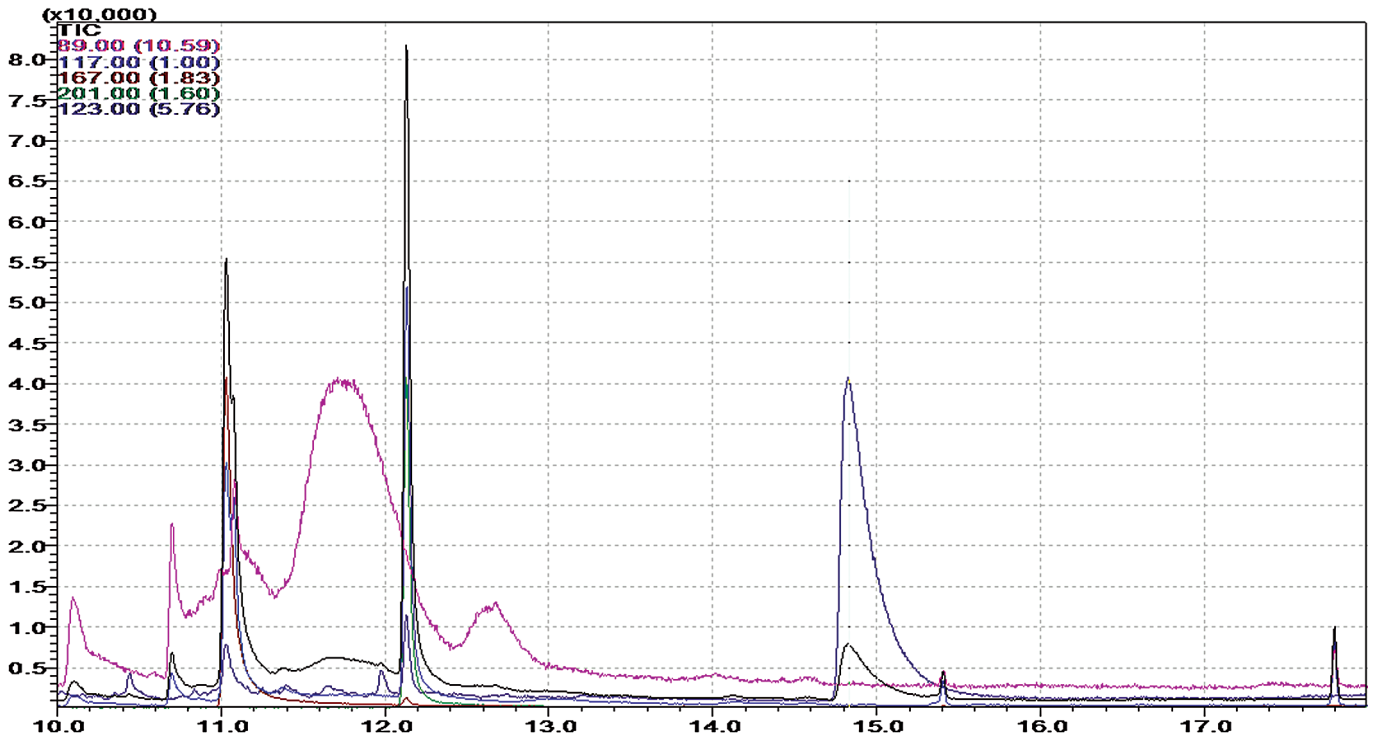


Рис. 2. Фрагмент масс-хроматограммы смеси ЛПЗ, концентрация компонентов 100 нг/мкл (с 10 по 17 мин).

Fig. 2. Fragment of the mass chromatogram of the VIP mixture, component concentration 100 ng/mkl (from 10 to 17 min).

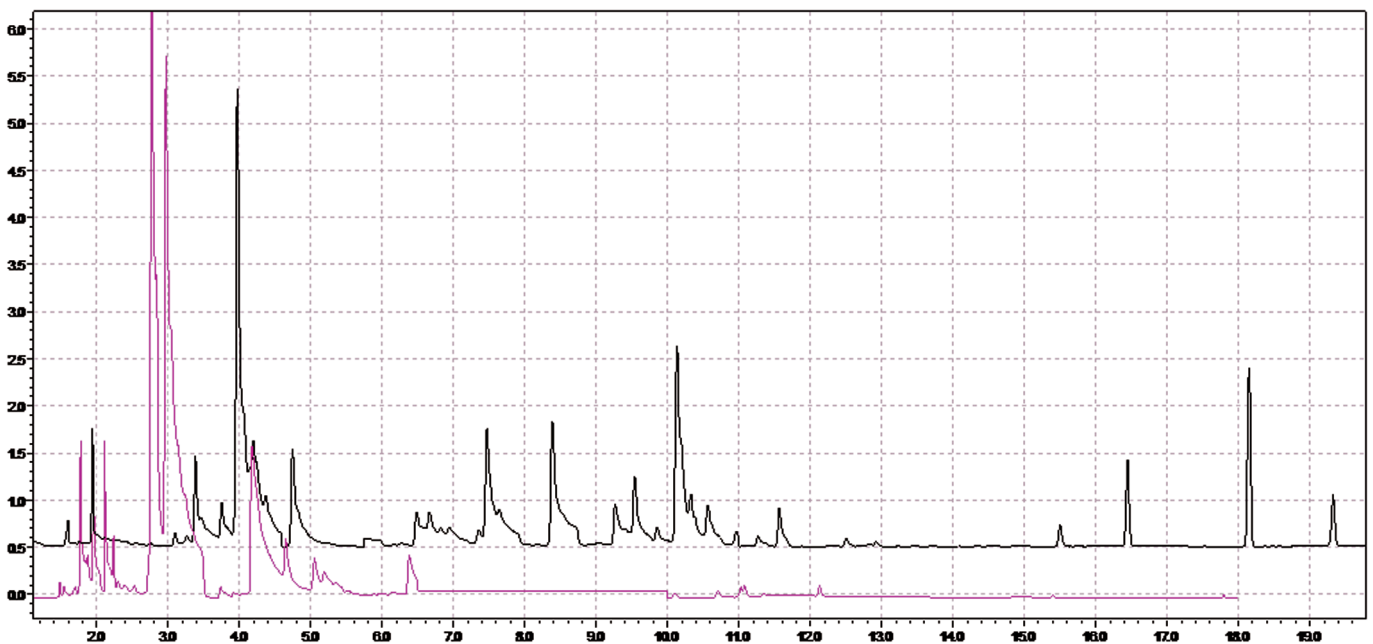


Рис. 3. Сравнение масс-хроматограмм паровой фазы над образцом воды с внесением 70 нг модельной смеси.

Вверху – при использовании колонки DB-624. Внизу – при использовании колонки SPB-1701

Fig. 3. Comparison of mass chromatograms of the vapor phase over a water sample with the addition of 70 ng of the model mixture. At the top – when using the DB-624 column. At the bottom – when using the SPB-1701 column.