

## Пламённо-фотометрические и потенциометрические методики выполнения измерений концентрации натрия в крови

В. А. БУЗАНОВСКИЙ

ООО Компания «Безопасность», Москва, Россия, e-mail: vab1960@rambler.ru

*Исследование крови человека выполняют по многочисленным показателям, одним из которых является концентрация натрия. Рассмотрены пламённо-фотометрические и потенциометрические методики, предназначенные для определения концентрации натрия в плазме, сыворотке и цельной крови. Представлены краткие сведения об указанных методиках и результатах их сравнительных испытаний.*

**Ключевые слова:** пламённо-фотометрическая, потенциометрическая методики выполнения измерений, концентрация, натрий, кровь.

*Research of human blood is carried out for numerous parameters. One of them is sodium concentration. In this article flame photometric and potentiometric procedures for determination of sodium concentration in plasma, serum and whole blood are described. Brief data on these procedures and results of their comparative tests are presented.*

**Key words:** flame photometric, potentiometric procedure of measurements, concentration, sodium, blood.

В настоящее время клинико-диагностические лаборатории определяют концентрации различных химических соединений в крови пациентов, в частности, концентрацию натрия (Na). Принято считать, что в крови здорового человека концентрация Na составляет 123—140 ммоль/л (мМ). Отклонение от этих значений служит признаком гипонатриемии (ниже 120 мМ) или гипернатриемии (выше 150 мМ). Обнаружение гипо- или гипернатриемии свидетельствует о возможном развитии ряда заболеваний, например, почечной недостаточности, полиурии, несахарного диабета и др. Отметим, что концентрация Na в крови может быть измерена по пламённо-фотометрическим, потенциометрическим, ионохроматографическим, спектрофотометрическим, титриметрическим и гравиметрическим методикам. Целью данной статьи является попытка оценить преимущества и недостатки пламённо-фотометрических и потенциометрических методик, а также охарактеризовать уровень их использования в современной клинико-диагностической практике.

**Пламённо-фотометрические методики** определения Na в плазме и сыворотке крови применяют около 60 лет. В основе указанных методик лежит измерение интенсивности излучения, которое возникает при введении анализируемого раствора, содержащего Na, в пламя, формируемое при горении газообразной смеси горючего и окислителя. Под воздействием температуры пламени (обычно 1920—2900 °C) происходит атомизация компонентов раствора и переход образующихся атомов (в том числе атомов Na) в возбуждённое состояние. Возвращение атомов Na в невозбуждённое состояние сопровождается испусканием излучения с длиной волны:

$$\lambda_{\text{Na}} = hc / (E_{\text{Na}}^* - E_{\text{Na}}),$$

где  $h$  — постоянная Планка;  $c$  — скорость электромагнитных волн;  $E_{\text{Na}}^*$ ,  $E_{\text{Na}}$  — энергия атома Na в возбуждённом и невозбуждённом состоянии, соответственно.

Зависимость интенсивности  $J_{\text{Na}}$  излучения пламени на этой длине волны от концентрации Na в анализируемом ра-

створе  $C_{\text{Na}}$  может быть описана формулой Ломакина — Шайбе:

$$J_{\text{Na}} \approx A(C_{\text{Na}})^B, \quad (1)$$

где  $A$ ,  $B$  — эмпирические коэффициенты.

Основы метода пламенной фотометрии были разработаны еще в 1930-х гг., однако реальные предпосылки для его применения в клинической диагностике появились лишь в середине 1940-х гг. после изобретения сравнительно простого измерительного устройства, характеризовавшегося высоким быстродействием и удовлетворительной точностью. Именно с этого времени начали активно создаваться пламённо-фотометрические методики определения Na в крови. Причем, названные работы велись в двух направлениях — разработка методик с использованием и без использования внутреннего стандарта [1].

Методики без внутреннего стандарта базируются на зависимости интенсивности излучения пламени на длине волны  $\lambda_{\text{Na}}$  от концентрации Na в анализируемом растворе (см. (1)), а методики с внутренним стандартом — на зависимости отношения интенсивностей излучения пламени на длинах волн  $\lambda_{\text{Na}}$ ,  $\lambda_{\text{S}}$ :

$$J_{\text{Na}}/J_{\text{S}} \approx A_{\text{S}}(C_{\text{Na}})^{B_{\text{S}}},$$

где  $J_{\text{S}}$  — интенсивность излучения пламени на длине волны  $\lambda_{\text{S}}$ , соответствующей компоненту, применяемому в качестве внутреннего стандарта, известное количество которого вводится в анализируемый раствор;  $A_{\text{S}}$ ,  $B_{\text{S}}$  — эмпирические коэффициенты, зависящие от природы используемых горючего и окислителя, соотношения их расходов, компонентного состава анализируемого раствора, а также применяемой длины волны  $\lambda_{\text{S}}$ .

По сравнению с методиками без использования внутреннего стандарта методики с его применением характеризуются некоторым усложнением аналитической процедуры и конструкции измерительного оборудования, но позволяют

частично компенсировать флуктуации пламени и распыления анализируемого раствора [1].

В пламенно-фотометрических методиках определения Na в плазме и сыворотке крови их предварительно разбавляют в 3—200 раз. Разбавление выполняют вручную, полуавтоматически или автоматически с использованием дистиллированной воды, раствора изопропилового спирта, пропиленгликоля, соединения Na с заданной концентрацией или компонента, применяемого в качестве внутреннего стандарта. Иногда дополнительно проводят удаление белков. Горючим для формирования пламени служит природный газ, пропан или ацетилен, а окислителем — воздух или кислород. В качестве внутреннего стандарта используются соединения Li или Cs. Измерения интенсивности излучения пламени выполняют на длине волны  $\lambda_{Na}$  (589 или 591 нм), длине волны  $\lambda_{Li}$  (671 нм) и длине волны  $\lambda_{Cs}$  (852 или 894 нм). Объем плазмы или сыворотки крови, требующийся для проведения анализа, часто составляет 100—250 мкл, а производительность оценивается на уровне 40 анализов в час.

Примером пламенно-фотометрических методик определения Na в сыворотке крови является методика, основанная на применении  $LiNO_3$  в качестве внутреннего стандарта. Методика позволяет измерять концентрации Na до 170 мМ. К 100 мкл сыворотки добавляют 100 мкл раствора  $LiNO_3$  (395 мМ). Объем образующейся смеси доводят до 10 мл дистиллированной водой, после чего смесь распыляют в пламя фотометра. Среднее квадратичное отклонение (СКО) относительной погрешности определений концентрации Na 110 мМ соответствует 0,96 %, концентрации 130 мМ — 0,18 %, концентрации 150 мМ — 0,28 %, концентрации 170 мМ — 0,46 % (при выполнении 100 повторных испытаний образцов) [1].

В соответствии с доказанной многолетними исследованиями надежностью результатов измерений (СКО относительной погрешности составляет около 1 %) пламенно-фотометрические методики определения Na в плазме и сыворотке крови в настоящее время имеют статус экспертных как при оценке результатов измерений по иным методикам, так и при сертификации контрольных образцов. Наряду с этим стоимость используемого оборудования является сравнительно высокой и для его функционирования необходимы газовые смеси, являющиеся потенциальным источником возникновения взрыво- и пожароопасных ситуаций. Вследствие указанных обстоятельств пламенно-фотометрические методики определения Na в крови применяют лишь в крупных специализированных центрах, число которых не превышает 4 % от общего количества клинико-диагностических лабораторий.

**Потенциометрические методики** определения Na в плазме, сыворотке и цельной крови известны с середины 1960-х гг. Названные методики базируются на зависимости электродвижущей силы  $E$ , возникающей между измерительным и сравнительным электродом, от активности  $a_{Na}$  ионов  $Na^+$  в анализируемом растворе (уравнение Никольского—Эйзенмана) [2]:

$$E = E_0 + E_K + \frac{2,3RT}{Z_{Na}F} \lg \left[ a_{Na} + \sum_i k_{i:Na} (a_i)^{Z_{Na}/Z_i} \right], \quad (2)$$

где  $E_0$  — постоянная составляющая разности потенциалов между измерительным и сравнительным электродом;  $E_K$  — потенциал жидкостного контакта сравнительного электро-

да с анализируемым раствором;  $R$  — универсальная газовая постоянная;  $T$  — температура анализируемого раствора;  $k_{i:Na}$  — коэффициент селективности  $i$ -х ионов по отношению к ионам  $Na^+$ ;  $a_i$  — активность  $i$ -х ионов;  $F$  — постоянная Фарадея;  $Z_{Na}$ ,  $Z_i$  — заряды ионов  $Na^+$  ( $Z_{Na} = 1$ ) и  $i$ -х ионов.

Отличительной особенностью потенциометрических методик является способность определять активность ионов  $Na^+$ , которая связана с концентрацией Na в анализируемом растворе следующим образом:

$$a_{Na} = \gamma_{Na} C_{Na},$$

где  $\gamma_{Na}$  — коэффициент активности ионов  $Na^+$  в растворе.

При этом  $\gamma_{Na}$  зависит от ионной силы анализируемого раствора  $I$ , определяемой его компонентным составом:

$$I \approx 0,5 \left[ \beta_{Na} C_{Na} (Z_{Na})^2 + \sum_i C_i (Z_i)^2 \right],$$

где  $\beta_{Na}$  — степень диссоциации соединений, содержащих натрий ( $\beta_{Na} \approx 1$ );  $C_i$  — концентрация  $i$ -х ионов в растворе.

Кроме того, компонентный состав анализируемого раствора влияет на потенциал жидкостного контакта сравнительного электрода.

Из анализа представленных выше зависимостей следует, что для обеспечения высокой точности определения Na в крови (погрешность менее 1 %) необходимо выполнение следующих условий [2]:

коэффициенты селективности измерительного электрода должны удовлетворять величинам  $k_{H:Na} < 25120$ ,  $k_{Li:Na} < 0,8$ ,  $k_{K:Na} < 0,25$ ,  $k_{Mg:Na} < 0,06$ ,  $k_{Ca:Na} < 0,05$ ;

флуктуации потенциала жидкостного контакта сравнительного электрода должны быть менее 0,12 мВ;

компонентный состав анализируемых растворов должен изменяться незначительно и, по возможности, совпадать с составом стандартных растворов, используемых при градуировке;

измерения и градуировка должны осуществляться при одинаковой температуре растворов.

В методиках, соответствующих всем указанным условиям, плазму, сыворотку или цельную кровь предварительно разбавляют индифферентным электролитом (буферным раствором известного состава с высоким значением ионной силы), что приводит к приблизительно постоянному компонентному составу анализируемого раствора, а следовательно, постоянной ионной силе и коэффициенту активности ионов  $Na^+$ . В методиках, удовлетворяющих первому, второму и четвертому условиям, плазму, сыворотку или цельную кровь не разбавляют, а непосредственно измеряют активность ионов  $Na^+$  с помощью измерительного и сравнительного электродов.

В зависимости от конструкционного исполнения названных электродов потенциометрические методики можно разделить на методики со стеклянным электродом, электродом с ионообменной мембраной на основе макроциклического соединения, химическим полевым транзистором, одноразовыми тест-полосками. Заметим, что так называемый коэффициент чувствительности  $S_{Na}$  перечисленных измерительных устройств не всегда совпадает с его теоретическим значением:  $2,3RT/(Z_{Na}F) \approx 0,000198T$  (см. (2)).

Потенциометрические методики со стеклянным электродом предназначены для определения Na в плазме, сыво-

ротке и цельной крови. Электроды изготавливают из стекла, содержащего 11 %  $\text{Na}_2\text{O}$ , 18 %  $\text{Al}_2\text{O}_3$ , 71 %  $\text{SiO}_2$ , или из стекла на базе  $\text{LiAl}(\text{SiO}_3)_2$ . Указанные электроды характеризуются требуемым уровнем селективности измерений ионов  $\text{Na}^+$  в

присутствии ионов  $\text{K}^+$ ,  $\text{Li}^+$ ,  $\text{H}^+$ ,  $\text{Cs}^+$ ,  $\text{Rb}^+$ ,  $\text{NH}_4^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ ,  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{Br}^-$ ,  $\text{PO}_4^{3-}$ , мочевины, мочевой кислоты, глюкозы, креатинина, гепарина, пенициллина, ампициллина, тетрациклина, гентамицина, эритромицина и других соединений. Так, для электрода из стекла на основе  $\text{LiAl}(\text{SiO}_3)_2$  коэффициенты селективности  $k_{\text{K:Na}}$ ,  $k_{\text{NH}_4:\text{Na}}$  составляют 0,002. Селективность определений ионов  $\text{Na}^+$  в присутствии ионов  $\text{K}^+$  и  $\text{Cl}^-$  дополнительно возрастает при систематической обработке стеклянного электрода раствором  $\text{NH}_4\text{F}$ . В качестве сравнительного электрода часто применяют хлорсеребряный электрод. Объем плазмы, сыворотки или цельной крови, необходимый для проведения анализа, составляет 0,2—1,0 мл, время выполнения измерений может составлять 30—120 с, СКО относительной погрешности определения натрия обычно не превосходит 1,3 %.

Потенциометрические методики со стеклянным электродом можно разделить на две группы — с разбавлением плазмы, сыворотки или цельной крови буферным раствором и без разбавления. Ниже представлены характеристики некоторых таких методик.

Выходные сигналы стеклянных электродов, использовавшихся в двух методиках без разбавления, линейно зависели от концентрации  $\text{Na}$  до 200 мМ. Наличие в анализируемом растворе ионов  $\text{K}^+$  (3,5—13,1 мМ),  $\text{Li}^+$  (1,5—6,6 мМ),  $\text{Mg}^{2+}$  (0,54—1,73 мМ), мочевой кислоты (94—265 мг/л), мочевины (350—1810 мг/л), креатинина (51—219 мг/л) не оказывало влияния на результаты определений. Присутствие фосфатов с содержанием 40 или 80 мг/л не влияло на результаты измерений, но с содержанием 230 и 380 мг/л понижало их соответственно на 1,8 и 2,8 %. Наличие белков (177 г/л) сопровождалось увеличением результатов на 0,64 %. При повышении  $\text{pH}$  анализируемого раствора с 2,84 до 9,64 результаты определений  $\text{Na}$  по одной методике уменьшались в 1,08 раза, а по другой — в 1,37 раза. Средние значения результатов измерений концентрации  $\text{Na}$  в плазме и цельной крови соотносились как 100 к 99,6. Расхождение между результатами определений  $\text{Na}$  в образцах плазмы 148 пациентов по этим и пламенно-фотометрической методикам оценивалось на уровне 2,8 % [3].

Выходной сигнал стеклянного электрода, применявшегося в еще одной методике без разбавления, линейно зависел от концентрации  $\text{Na}$  в диапазоне 50—300 мМ. Присутствие в сыворотке ионов  $\text{K}^+$ ,  $\text{Li}^+$ ,  $\text{H}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$  и  $\text{PO}_4^{3-}$ , мочевой кислоты, мочевины и креатинина не оказывало влияния на результаты определений. СКО относительной погрешности измерений концентрации  $\text{Na}$  118 и 147,9 мМ соответствовало 1,1 %, а концентрации 153 мМ — 0,8 %. Результаты определений  $\text{Na}$  в плазме с содержанием белков 42—97 г/л и триглицеридов 0,3—6,84 г/л отличались от результатов по пламенно-фотометрической методике на 0,6 % [4].

Выходной сигнал стеклянного электрода, использовавшегося в методике с разбавлением сыворотки крови буферным раствором, включавшим триэтанолламин, сульфат гидразина и азотную кислоту, линейно зависел от concentra-

ции  $\text{Na}$  до 220 мМ. Наличие ионов  $\text{K}^+$ ,  $\text{Li}^+$  и  $\text{NH}_4^+$ , мочевины, глюкозы, гепарина, пенициллина, ампициллина, тетрациклина, гентамицина, эритромицина и других химических соединений фактически не влияло на результаты определений. СКО относительной погрешности не превышало 0,99 %. Объем сыворотки, требовавшийся для анализа, составлял 0,2 мл. Различие между результатами измерений концентрации  $\text{Na}$  по этой и пламенно-фотометрической методикам не превосходило 2,5 мМ [5].

Выходной сигнал стеклянного электрода, применявшегося в методике с разбавлением крови буферным раствором в 15 раз, линейно зависел от концентрации  $\text{Na}$  в диапазоне 50—200 мМ. Присутствие ионов  $\text{Li}^+$  (5 мМ),  $\text{NH}_4^+$  (2 мМ),  $\text{Ca}^{2+}$  (10 мМ),  $\text{Mg}^{2+}$  (5 мМ),  $\text{Cl}^-$  (2 мМ),  $\text{Br}^-$  (20 мМ) обуславливало изменение результатов определений концентрации  $\text{Na}$  125 мМ менее чем на 1,6 %. Наличие триглицеридов с содержанием 7 г/л не оказывало влияния на результаты измерений, однако с содержанием 33 г/л понижало их на 5 мМ. СКО относительной погрешности определений концентрации  $\text{Na}$  115 мМ соответствовало 0,9 %, концентрации 137 мМ — 1,3 %, концентрации 148 мМ — 1,2 % [6].

Выходной сигнал стеклянного электрода, использовавшегося в методике с разбавлением сыворотки крови буферным раствором в 35 раз, линейно зависел от концентрации  $\text{Na}$  в диапазоне 103—215 мМ. СКО результатов определений концентрации  $\text{Na}$  136,8 мМ оценивалось на уровне 1,1 мМ, а концентрации 146,2 мМ — 1,4 мМ. Сопоставление результатов измерений концентрации  $\text{Na}$  в образцах сыворотки с различным содержанием белков и триглицеридов по данной и пламенно-фотометрической методикам не показало существенных расхождений [7].

Потенциометрические методики определения  $\text{Na}$  в плазме, сыворотке и цельной крови с применением электрода с ионообменной мембраной на базе макроциклического соединения появились в 1980-х гг. Более ранние попытки разработать подобные электроды (с мембраной на основе макроциклических эфиров или антибиотиков) не завершились успехом вследствие значительного влияния ионов  $\text{K}^+$  на результаты измерений. Обычно названные электроды содержат мембрану, изготовленную из поливинилхлорида с добавлением  $\text{Na}$ -ионофора I ( $N,N',N''$ -тригептил- $N,N',N''$ -триметил-4,4',4''-пропилидинтрис(3-оксабутирамида)),  $\text{Na}$ -ионофора II ( $N,N'$ -добензил- $N,N'$ -дифенил-1,2-фенилендиоксидацетамида),  $\text{Na}$ -ионофора III ( $N,N,N',N'$ -тетрациклогексил-1,2-фенилендиоксидацетамида) или др. В качестве пластификатора часто используется бис(1-бутилпентил)адипат. Для электродов характерна высокая селективность определений ионов  $\text{Na}^+$  в присутствии ионов  $\text{H}^+$ ,  $\text{Cs}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ ,  $\text{Sr}^{2+}$ ,  $\text{Ba}^{2+}$  и удовлетворительная — в присутствии ионов  $\text{K}^+$ ,  $\text{Li}^+$ ,  $\text{Rb}^+$ ,  $\text{NH}_4^+$ . Время установления показаний составляет около 30 с.

Примерами потенциометрических методик с применением электродов с ионообменной мембраной на базе макроциклического соединения могут служить две методики, предназначавшиеся для определения  $\text{Na}$  в сыворотке крови без ее предварительного разбавления.

В одной методике использовался электрод, мембрана которого состояла из 32,8 % поливинилхлорида, 66,1 % бис(1-бутилпентил)адипата и 1,1 %  $\text{Na}$ -ионофора II. Зависимость выходного сигнала электрода от концентрации  $\text{Na}$  в

сыворотке крови соответствовала выражению (2), но при комнатной температуре сыворотки коэффициент чувствительности  $S_{Na}$  был равен 57,5 мВ. Коэффициенты селективности составляли:  $k_{K:Na} \approx 0,4$ ,  $k_{Li:Na} \approx 0,02$ ,  $k_{H:Na} \approx 5$ ,  $k_{Cs:Na} \approx 0,03$ ,  $k_{Rb:Na} \approx 0,1$ ,  $k_{NH_4:Na} \approx 0,1$ ,  $k_{Ca:Na} \approx 0,0008$ ,  $k_{Mg:Na} \approx 0,0005$ ,  $k_{Sr:Na} \approx 0,003$ ,  $k_{Ba:Na} \approx 0,006$ . Электрическое сопротивление электрода было 54 МОм. Время установления показаний не превышало 30 с [8].

В другой методике применялся электрод с мембраной, содержащей 33,1 % поливинилхлорида, 65,9 % бис(1-бутилпентил)адипата и 1 % Na-ионофора I. Выходной сигнал электрода зависел от концентрации Na в сыворотке крови по соотношению, аналогичному (2), но при комнатной температуре сыворотки коэффициент чувствительности  $S_{Na}$  соответствовал 60,1 мВ. Коэффициенты селективности оценивались на уровне:  $k_{K:Na} \approx 0,01$ ,  $k_{Li:Na} \approx 3,2$ ,  $k_{H:Na} \approx 0,8$ ,  $k_{Cs:Na} \approx 0,004$ ,  $k_{Rb:Na} \approx 0,005$ ,  $k_{NH_4:Na} \approx 0,02$ ,  $k_{Ca:Na} \approx 0,03$ ,  $k_{Mg:Na} \approx 0,006$ ,  $k_{Sr:Na} \approx 0,01$ ,  $k_{Ba:Na} \approx 0,005$ . Электрическое сопротивление электрода составляло 21 МОм. Время установления показаний не превосходило 30 с. Результаты определений Na по этой и пламенно-фотометрической методикам были коррелированными [8].

Потенциометрическую методику определения Na в цельной крови с использованием химического полевого транзистора разработали в 1984 г. На затвор транзистора было нанесено покрытие, выполненное из поливинилхлорида, диноилфталата и Na-ионофора I. При увеличении концентрации Na в крови с 145 до 170 мМ изменение выходного сигнала транзистора не превышало 4 мВ. Вследствие столь низкой чувствительности результаты измерений были невоспроизводимы [9].

Потенциометрические методики определения Na в плазме, сыворотке и цельной крови с применением одноразовых тест-полосок известны с середины 1980-х гг. Тест-полоски оснащают миниатюрными измерительным и сравнительным электродами, а возникающую электродвижущую силу измеряют посредством специализированного устройства. При изготовлении некоторых тест-полосок используют Na-ионофор метилмонензин. На результаты определений Na могут влиять pH анализируемого раствора, присутствие  $\gamma$ -глобулинов и гепарина с хлоридом бензалкония. Объем плазмы, сыворотки или цельной крови, необходимый для проведения анализа, составляет около 150 мкл. Время проведения анализа — не более 1 мин; СКО относительной погрешности составляет 0,5—1,7 % [10, 11].

После многолетних работ по совершенствованию методики, стандартизации применяемого оборудования и процедур градуировки результаты определений Na в плазме, сыворотке и цельной крови по потенциометрическим методикам с использованием стеклянного электрода, электрода с ионообменной мембраной на основе макроциклического соединения и одноразовых тест-полосок стали расцениваться как совпадающие с результатами измерений по пламенно-фотометрическим методикам.

По указанной причине, а также вследствие относительно низкой стоимости требуемого аналитического оборудования, названные потенциометрические методики постепенно получили преимущественное распространение при определении Na в крови. В настоящее время данные методики используются в более чем 95 % клинико-диагностических лабораторий, занимающихся выполнением таких изме-

рений. Причем, методики со стеклянным электродом и электродом с ионообменной мембраной на базе макроциклического соединения, в основном, применяют в средних и крупных лабораториях, осуществляющих массовые анализы, а методики с одноразовыми тест-полосками — в небольших лабораториях, предназначенных для экспрессного получения измерительной информации. Помимо этого, практически не наблюдаются расхождения между результатами измерений по методикам без разбавления плазмы, сыворотки или цельной крови и с их предварительным разбавлением. Более того, результаты определений Na в плазме, сыворотке и цельной крови без их разбавления являются почти идентичными, а это позволяет значительно снизить себестоимость и повысить производительность проведения исследований.

Необходимо отметить, что потенциометрические методики с химическим полевым транзистором фактически не используют в современной клинико-диагностической практике. Это связано с технологическими проблемами при изготовлении указанных устройств, а также низкими чувствительностью таких средств измерений и воспроизводимостью получаемых ими результатов.

## Л и т е р а т у р а

1. **Drayer R. L.** Semimicro flame photometry of serum sodium and potassium // Clin. Chem. 1956. V. 2. N. 2. P. 112—116.
2. **Oesch U., Ammann D., Simon W.** Ion-selective membrane electrodes for clinical use // Clin. Chem. 1986. V. 32. N. 8. P. 1448—1459.
3. **Ladenson J. H.** Evaluation of an instrument (Nova-1) for direct potentiometric analysis of sodium and potassium in blood and their indirect potentiometric determination in urine // Clin. Chem. 1979. V. 25. N. 5. P. 757—763.
4. **Koch D. D., Parrish D., Ladenson J. H.** Evaluation of a direct potentiometric method for sodium and potassium used in the Du Pont aca // Clin. Chem. 1983. V. 29. N. 6. P. 1090—1092.
5. **Lustgarten J.A., Wenk R.E., Byrd C., Hall B.** Evaluation of an automated selective-ion electrolyte analyzer for measuring  $Na^+$ ,  $K^+$ , and  $Cl^-$  in serum // Clin. Chem. 1974. V. 20. N. 9. P. 1217—1221.
6. **Ng R. H., Altaffer M., Ito R., Statland B. E.** The Technicon RA-1000 evaluated for measuring sodium, potassium, chloride, and carbon dioxide // Clin. Chem. 1985. V. 31. N. 3. P. 435—438.
7. **Guagnellini E., Spaggiardi G., Bernardi G., Stella P.** Reliability of IL Monarch ion-selective electrode module for sodium, potassium, and chloride measurements // Clin. Chem. 1988. V. 34. N. 4. P. 746—748.
8. **Anker P., Jenny H.-B., Wuthier U., Asper R., Ammann D., Simon W.** Potentiometry of Na in undiluted serum and urine with use of an improved neutral carrier-based solvent polymeric membrane electrode // Clin. Chem. 1983. V. 29. N. 8. P. 1508—1512.
9. **Sibbald A., Covington A. K., Carter R. F.** Simultaneous on-line measurement of blood  $K^+$ ,  $Ca^{2+}$ ,  $Na^+$ , and pH with a four-function Chem FET integrated-circuit sensor // Clin. Chem. 1984. V. 30. N. 1. P. 135—137.
10. **Ng R.H., Altaffer M., Statland B. E.** Assay of sodium, potassium, and ionized calcium in whole blood with the ChemPro-1000 // Clin. Chem. 1986. V. 32. N. 11. P. 2103.
11. **Jack R.M., Noble W.** Generation 04 sodium slides and generation 04 reference fluid evaluated for use with the Ektachem 400 analyzer // Clin. Chem. 1987. V. 33. N. 6. P. 845—847.

Дата принятия 17.08.2015 г.