

## ЭТАЛОНЫ




Научная статья

УДК 54.027+006.86::616.34–008.87


<https://doi.org/10.20915/2077-1177-2024-20-2-5-22>



# Разработка эталонной установки для метрологического обеспечения измерений дельта значения отношения изотопов углерода и кислорода в выдыхаемом воздухе

Я. К. Чубченко  , А. В. Колобова , А. В. Ларош, Г. А. Афанасьев

ФГУП «ВНИИМ им. Д. И. Менделеева», г. Санкт-Петербург, Россия

 [ycc@b10.vniim.ru](mailto:ycc@b10.vniim.ru)

**Аннотация:** Дыхательные тесты в отечественной и зарубежной медицине признаны эффективным и безопасным способом выявления в желудочно-кишечном тракте патогенов, в частности – бактерии *Helicobacter Pylori*. В конце XX в. для диагностики заболеваний желудочно-кишечного тракта в клиническую практику был введен уреазный дыхательный тест на основе использования мочевины, меченной стабильным изотопом  $^{13}\text{C}$  ( $^{13}\text{C}$ -уреазный дыхательный тест). Суть метода заключается в измерении дельта значения отношения изотопов углерода и кислорода в выдыхаемом воздухе. За десятилетия клинической практики применения указанного теста накоплен богатый опыт, связанный с диагностикой заболеваний, вызванных, в том числе, бактерией *Helicobacter Pylori*. Значительный массив знаний накоплен и в части метрологического сопровождения измерений дельта значения отношения изотопов углерода и кислорода в выдыхаемом воздухе.

В настоящей статье описаны процедура и результаты разработки эталонной установки для метрологического обеспечения измерений дельта значения отношения изотопов углерода и кислорода в выдыхаемом воздухе, реализованные в рамках СЧ ОКР «Система-2020-М» во ВНИИМ им. Д. И. Менделеева. Авторы представили теоретическую проработку, методологию испытаний, их последовательность и результаты. Публикация также содержит отчет о проведении международных сличений CCQM-P204 «Изотопные отношения  $\text{CO}_2$  ( $\delta^{13}\text{VPDB}$  и  $\delta^{18}\text{VPDB}$ ) в чистом  $\text{CO}_2$ » с участием разработанной ВНИИМ эталонной установки. Полученные в ходе сличений метрологические характеристики эталонной установки соответствуют метрологическим характеристикам ведущих метрологических институтов мира в части измерений дельта значения отношения изотопов углерода и кислорода.

Учитывая высокую востребованность дыхательных тестов в медицинской практике и очевидную перспективность данного вида диагностики, дальнейшие исследования будут направлены на создание Государственного первичного эталона единицы дельта значения отношения изотопов углерода, кислорода, водорода на базе созданной эталонной установки и разработку сертифицированных стандартных образцов отношений изотопов углерода, кислорода, водорода в жидких, твердых и газообразных средах, в том числе – с целью замещения ими материалов зарубежного производства.

**Ключевые слова:** метрология, стабильные изотопы, изотопная масс-спектрометрия, изотопная инфракрасная спектроскопия, стандартные образцы изотопов, стандартные образцы изотопного состава, изотопный дыхательный тест,  $^{13}\text{C}$ -уреазный дыхательный тест,  $^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$ ,  $\delta^{13}\text{C}$ , отношение изотопов, *Helicobacter Pylori*

**Принятые сокращения:** ФИФ ОЕИ – Федеральный информационный фонд по обеспечению единства измерений; СО – стандартный образец; ССО – сертифицированные стандартные образцы; ЭУ – эталонная установка; БИ – блок управления и обработки информации; КРМ – комплект расходных материалов; ИМС – масс-спектрометр изотопный; ИИКС – изотопная ИК-спектроскопия; СДН – система двойного напуска; СИА – система для изотопного анализа.

**Ссылка при цитировании:** Чубченко Я. К., Колобова А. В., Ларош А. В., Афанасьев Г. А. Разработка эталонной установки для метрологического обеспечения измерений дельта значения отношения изотопов углерода и кислорода в выдыхаемом воздухе // Эталоны. Стандартные образцы. 2024. Т. 20, № 2. С. 5–22. <https://doi.org/10.20915/2077-1177-2024-20-2-5-22>

Статья поступила в редакцию 29.02.2024; одобрена после рецензирования 03.04.2024; принята к публикации 25.06.2024.


## MEASUREMENT STANDARDS

Research Article

# Development of a Reference Installation for Metrological Support of the Delta Value Measurements of the Ratio of Carbon and Oxygen Isotopes in Exhaled Air

Ian K. Chubchenko , Anna V. Kolobova , Artem V. Larosh, Georgy A. Afanasyev

D. I. Mendeleyev Institute for Metrology, St. Petersburg, Russia

 [ycc@b10.vniim.ru](mailto:ycc@b10.vniim.ru)

**Abstract:** Breath tests in domestic and foreign medicine are recognized as an effective and safe way to identify pathogens in the gastrointestinal tract, in particular the *Helicobacter Pylori* bacteria. At the end of the 20th century, a urease breath test was introduced into clinical practice to diagnose diseases of the gastrointestinal tract; it was based on the use of urea labeled with a stable isotope  $^{13}\text{C}$  ( $^{13}\text{C}$ -urease breath test). The essence was to measure the delta value of the ratio of carbon and oxygen isotopes in exhaled air.

Over decades of clinical practice of using this test, a wealth of experience related to the diagnosis of diseases caused, including by the *Helicobacter Pylori* bacteria has been accumulated. A significant amount of knowledge has also been accumulated in terms of metrological support of the carbon and oxygen isotope delta in exhaled air.

The article describes the procedure and results of developing a development of a measurement standard of carbon and oxygen isotope delta in exhaled air, implemented within the R&D a/c No. «Sistema-2020-M» at the D. I. Mendeleyev Institute for Metrology (VNIIM). The authors presented the theoretical study, test methodology, their sequence and results. The article also contains a report on the international comparisons CCQM-P204 “Isotope ratios of  $\text{CO}_2$  ( $\delta^{13}_{\text{VPDB}}$  and  $\delta^{18}_{\text{VPDB}}$ ) in pure  $\text{CO}_2$ ” with the application of the measurement standard developed by VNIIM. The metrological characteristics of the measurement standard obtained during the comparisons correspond to the most accurate measurements of the ratio of carbon and oxygen isotopes, which guarantees the recognition of the measurement results at the international level. Considering the high demand for breath tests in medical practice and obvious prospects of this type of diagnostics, further research will be aimed at creating a State Primary Standard for the delta value unit of the ratio of isotopes of carbon, oxygen, hydrogen based on the created measurement standard and the development of certified reference materials of the ratio of isotopes of carbon, oxygen, hydrogen in liquid, solid, and gaseous media, including for the purpose of replacing foreign-made materials.

**Keywords:** metrology, stable isotopes, isotope mass spectrometry, isotope infrared spectroscopy, isotope reference materials, reference materials of isotope composition, isotope breath test,  $^{13}\text{C}$ -urease breath test,  $^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$ ,  $\delta^{13}\text{C}$ , isotope ratio, *Helicobacter Pylori*

**Abbreviations used in the article:** FIF EUM – Federal Information Fund for Ensuring the Uniformity of Measurements; RM – reference material; CRM – certified reference material; RI – reference installation; UCPI – control and information processing unit; IMS – isotope mass spectrometer; IIS – isotope infrared spectroscopy; DIS – dual – inlet system; SIA – system for isotope analysis.

**For citation:** Chubchenko I. K., Kolobova A. V., Larosh A. V., Afanasyev G. A. Development of a reference installation for metrological support of the delta value measurements of the ratio of carbon and oxygen isotopes in exhaled air. *Measurement Standards. Reference Materials*. 2024;20(2):5–22. (In Russ.). <https://doi.org/10.20915/2077-1177-2024-20-2-5-22>

The article was submitted 29.02.2024; approved after reviewing 03.04.2024; accepted for publication 25.06.2024.

## Введение

$^{13}\text{C}$ -дыхательные тесты используются в диагностике и лечении заболеваний органов желудочно-кишечного тракта [1, 2] и в перспективе могут быть востребованы в онкологии, эндокринологии, пульмонологии, выявлении болезней центральной нервной системы, сердечно-сосудистой системы, в хирургической практике и ряде других областей медицины [2, 3].

В частности,  $^{13}\text{C}$ -уреазный дыхательный тест широко применяется в практическом здравоохранении и, согласно Приказу Минздрава России от 10.06.2021 № 611н<sup>1</sup> [2, 3], входит в клинические рекомендации для верификации хеликобактерной инфекции как проявления функциональной активности микроорганизмов, обладающих уреазной активностью. В российских медицинских лабораториях и клиниках ежемесячно выполняется более 10 000 упомянутых выше тестов [4]. Обычно  $^{13}\text{C}$ -уреазный дыхательный тест проводится с помощью изотопных инфракрасных анализаторов [5, 6, 7, 8].

Тест состоит в том, что пациент выдыхает в изотопный анализатор первую пробу воздуха, затем принимает обогащенный изотопом углерода  $^{13}\text{C}$  водный раствор мочевины и через некоторое время выдыхает в изотопный анализатор вторую пробу воздуха. В случае наличия в желудке *Helicobacter Pylori* изотопные составы первой и второй проб отличаются [5]. Как показано в работе [9], для улучшения точности измерений и повышения достоверности  $^{13}\text{C}$ -уреазного дыхательного теста необходимо использовать СО изотопного состава диоксида углерода. В рамках работы СЧ ОКР «Система-2020-М» [4, 9] разработаны СО изотопного состава диоксида углерода для метрологического обеспечения изотопных инфракрасных анализаторов. Для аттестации указанных СО необходима разработка соответствующей ЭУ.

<sup>1</sup> Об утверждении стандарта медицинской помощи взрослым при язвенной болезни (диагностика и лечение): Приказ Минздрава РФ от 10.06.2021 № 611н.

Целью данной работы является разработка ЭУ для метрологического обеспечения диагностики заболеваний, вызванных инфекцией *Helicobacter Pylori*, на основе определения изотопов углерода и кислорода в выдыхаемом воздухе.

Исследователи решают следующие задачи:

- теоретическую проработку технических решений, определение перечня закупаемого и изготавливаемого оборудования;
- разработку рабочей конструкторской документации ЭУ;
- изготовление опытного образца ЭУ;
- разработку методики измерений;
- проведение исследований метрологических характеристик ЭУ;
- участие в международных сличениях для подтверждения метрологических характеристик ЭУ.

## Материалы и методы

### Номенклатура средств измерений

Разработанная ЭУ, общий вид которой воспроизведен на рис. 1, представляет собой совокупность следующих блоков:

- ИМС, модель iso prime precisIOn;
  - СДН iso DUAL INLET;
  - СИА iso FLOW-C;
  - БИ;
  - КРМ для градуировки и контроля стабильности.
- Функциональная схема ЭУ представлена на рис. 2. Детально рассмотрим каждый блок из состава ЭУ. ИМС состоит из вакуумной системы, ионного источника, магнитного анализатора, системы регистрации и управления, блока питания. На ИМС установлено программное обеспечение IonOS с номером версии 4.5.8.26.

СДН является системой пробоподготовки и ввода чистых газов в ИМС. Данная система в связке с ИМС позволяет получать наивысшую точность измерений

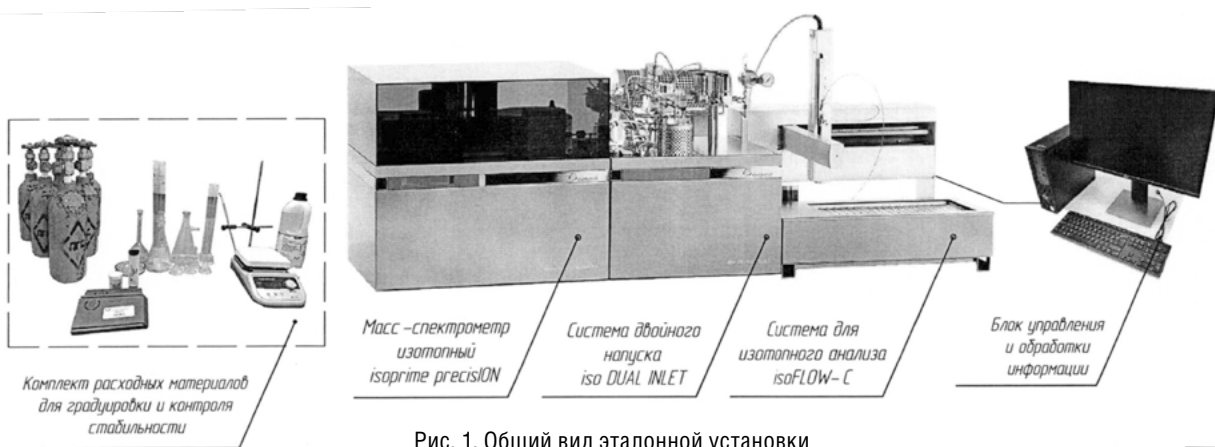


Рис. 1. Общий вид эталонной установки  
Fig. 1. General view of the reference installation

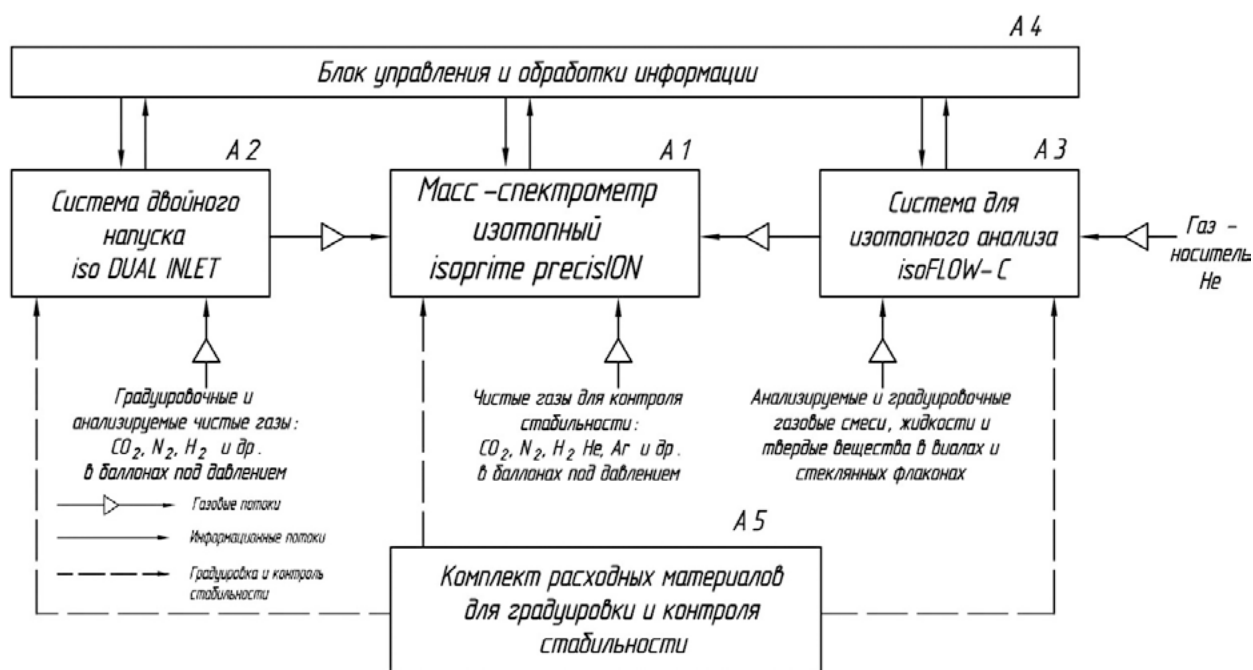


Рис. 2. Функциональная схема ЭУ  
Fig. 2. Functional diagram of an electronic installation

изотопного состава чистых газов [10] в сравнении с другими системами пробоподготовки и ввода образцов (например, хроматографом) за счет идентичной пробоподготовки анализируемого и градуировочного газов. В целях уменьшения мертвых объемов газовой системы СДН оснащена 14 специализированными клапанами с корпусами, изготовленными из одного блока нержавеющей стали высокой чистоты. Для уменьшения эффектов памяти между переключениями градуировочного и анализируемого газов используется

отдельный турбомолекулярный насос для переключающего клапана.

СИА – автоматизированная система пробоподготовки и ввода газовых смесей, жидкостей и твердых веществ в ИМС для последующего изотопного анализа. Образцы помещаются в герметичные флаконы (виалы) с септой. Автосэмплер прокалывает септу газовой иглой, и анализируемая газовая смесь или газовая смесь, образующаяся в процессе реакции твердых стандартных образцов с кислотой или реакции изотопного обмена,

проходят через хроматографическую колонку, находящуюся внутри СИА, и поступают в ИМС для анализа.

*БИ* состоит из персонального компьютера, монитора, принтера и источника бесперебойного питания. Специализированное программное обеспечение, установленное на персональный компьютер, управляющий основными элементами ЭУ (ИМС, СДН, СИА), позволяет задавать параметры рабочих режимов ЭУ, контролировать выполнение анализа, обрабатывать и выводить на экран монитора экспериментальные метрологически значимые данные.

*КРМ* требуется для градуировки и контроля стабильности эталонной установки. КРМ представляют из себя чистые газы и международные стандартные образцы дельта значения отношения изотопов углерода и кислорода. Чистые газы позволяют улучшить метрологические характеристики ЭУ за счет контроля стабильности. Для градуировки ЭУ используются международные стандартные образцы дельта значения отношения изотопов углерода и кислорода, которые помещаются в герметичные флаконы (виалы) с септой. Специальная газовая игла с автодозатором ортофосфорной кислоты прокалывает септу и дозирует определенное количество кислоты. В результате прохождения реакции выделяется диоксид углерода, который поступает в ИМС для анализа.

Представленная конструкция позволяет осуществить высокоточные измерения изотопного состава чистых газов, которые требуются для приготовления образцов отношения стабильных изотопов углерода и кислорода в воздухе, анализируемых газовых смесей и международных стандартных образцов, которые используются для градуировки ЭУ.

*Весы неавтоматического действия ВМ-22G* (регистрационный номер в ФИФ ОЕИ – 57513–14) и *пинцет по ГОСТ 21241<sup>2</sup>* использовались для выполнения измерений массы образцов.

*Термогигрометр* – прибор комбинированный модели Testo-622 (регистрационный номер в ФИФ ОЕИ – 44744–10) потребовался для контроля условий окружающей среды.

*ССО* помещались в виалы стеклянные из прозрачного стекла вместимостью 5 см<sup>3</sup> с закручивающимися крышками и тефлоновыми септами для измерения изотопного состава.

*Генератор газовых смесей ГГС* модификации ГГС-К (регистрационный номер в ФИФ ОЕИ – 62151–15)

применялся для заполнения виал анализируемой газовой смесью.

*Анализируемые газовые смеси* в баллонах под давлением подавались на ИМС с помощью трубок газовых диаметром 1/16 дюйма из нержавеющей стали типа Swagelok и двухступенчатого регулятора давления типа Drastar STS316L, а именно:

– в качестве газа-носителя использовался гелий газообразный сжатый (далее – гелий) высокой чистоты марки «6.0» (чистота не менее 99,9999 %) по ТУ 0271-001-45905715-02;

– в качестве газа-сравнения для анализа дельта значения отношения изотопов углерода и кислорода использовался диоксид углерода газообразный и жидкий (далее – CO<sub>2</sub>), квалификации «ос. ч.» марки «4.5» (объемная доля двуокиси углерода – не менее 99,995 %) по ГОСТ 8050–85.

*Секундомер электронный «СЧЕТ-1М»* (регистрационный номер в ФИФ ОЕИ – 40929–09) использовался для контроля времени продувки и времени проведения реакции выделения углекислого газа.

*Ортофосфорная кислота «ч. д. а.»* по ГОСТ 6552 использовалась для проведения реакции выделения углекислого газа из карбоната кальция.

Перечень ССО, задействованных для градуировки и контроля точности ЭУ:

1) IAEA-603 – ССО изотопного состава карбоната кальция, метрологические характеристики:  $\delta^{13}\text{C}_{VPDB} = (2,46 \pm 0,01)\text{‰}$ ,  $\delta^{18}\text{O}_{VPDB} = (-2,37 \pm 0,04)\text{‰}$ ;

2) IAEA-610 – ССО изотопного состава карбоната кальция, метрологические характеристики:  $\delta^{13}\text{C}_{VPDB} = (-9,109 \pm 0,012)\text{‰}$ ,  $\delta^{18}\text{O}_{VPDB} = (11,5 \pm 0,05)\text{‰}$ ;

3) IAEA-611 – ССО изотопного состава карбоната кальция, метрологические характеристики:  $\delta^{13}\text{C}_{VPDB} = (-30,795 \pm 0,013)\text{‰}$ ,  $\delta^{18}\text{O}_{VPDB} = (26,57 \pm 0,05)\text{‰}$ ;

4) IAEA-612 – ССО изотопного состава карбоната кальция, метрологические характеристики:  $\delta^{13}\text{C}_{VPDB} = (-36,722 \pm 0,015)\text{‰}$ ;  $\delta^{18}\text{O}_{VPDB} = (18,468 \pm 0,064)\text{‰}$ ;

5) NBS-18 – ССО изотопного состава карбоната кальция, метрологические характеристики:  $\delta^{13}\text{C}_{VPDB} = (-5,7014 \pm 0,035)\text{‰}$ ;  $\delta^{18}\text{O}_{VPDB} = (-23,2 \pm 0,1)\text{‰}$ .

#### **Подготовка проб анализируемых образцов и СО**

Пробы ССО взвешивали на весах и помещали в виалы из светлого боросиликатного стекла, имеющие винтовое соединение для крышки полипропиленовой с отверстием и вкладышем (септой) для ввода иглы. Для

<sup>2</sup> ГОСТ 21241–89 Пинцеты медицинские. Общие технические требования и методы испытаний» межгосударственный стандарт.

измерения дельта значения отношения изотопов углерода  $\delta^{13}\text{C}_{VPDB}$  и кислорода  $\delta^{18}\text{O}_{VPDB}$  взвешивали 0,2–1,0 мг пробы. Из каждого анализируемого образца и ССО готовилось 15 параллельных проб (на каждую серию измерений готовилось по 3 пробы).

Виалы с пробой ССО плотно закручивали крышкой полипропиленовой с отверстием и вкладышем (септой) и помещали в термостабилизируемый отсек СИА. Заданное значение температуры отсека для измерений карбонатов составляло 25 °С.

После этого добиваясь устранения атмосферного воздуха посредством продувки виал гелием при помощи СИА. Время продувки составляло 2 мин с расходом 0,05 дм<sup>3</sup>/мин. Далее в виалы вводили ортофосфорную кислоту так, чтобы она полностью покрыла пробу. После этого ждали 24 ч для полного прохождения реакции.

Для исследования анализируемых газообразных образцов баллон с образцом подключали к входу генератора газовых смесей ГГС-К при помощи газовой линии (состав линии: регулятор давления, трубки газовые диаметром 1/16 дюйма из нержавеющей стали) и заполняли пробой виалы с расходом 0,1 дм<sup>3</sup>/мин в течение 2 мин.

#### **Подготовка оборудования к выполнению измерений**

Оборудование готовили к работе в соответствии с руководствами по эксплуатации. После этого последовательно выполнялась установка рабочих параметров изотопного масс-спектрометра:

- 1) давление газа-носителя (гелий) – 400 кПа (4 кгс/см<sup>2</sup>);
- 2) в источнике ионов масс-спектрометра вакуум – не менее  $230 \times 10^{-9}$  кПа ( $2,3 \times 10^{-9}$  кгс/см<sup>2</sup>);
- 3) в термостабилизируемом отсеке температура – 25 °С; расход гелия СИА – 0,05 дм<sup>3</sup>/мин.

Перед анализом проб на изотопном масс-спектрометре проводили указанные ниже тесты для проверки исправности прибора.

*Встроенный тест Autotune* позволил сфокусировать ионные пучки в соответствующие коллекторы ИМС. Значение параметра Focus должно было быть больше 0,5. Если значения параметра Focus было меньше 0,5 – тест повторяли.

*Тест Background Scan* запускали во встроенном ПО ИМС для регистрации фоновых значений токов, соответствующих ионам CO<sub>2</sub>, N<sub>2</sub>, CO, H<sub>2</sub>O, Ar. При этом фоновые значения токов не должны были превышать следующих значений:

- для CO<sub>2</sub> (44 а. е. м.)  $\leq 0,15$  нА;
- для CO (28 а. е. м.)  $\leq 0,3$  нА;
- для H<sub>2</sub>O (18 а. е. м.)  $\leq 1,5$  нА;
- для Ar (40 а. е. м.)  $\leq 0,03$  нА.

*Тест Stability* (тест на стабильность работы прибора при подаче чистых газов CO<sub>2</sub>, CO, H<sub>2</sub>) во встроенном ПО ИМС запускали для проверки стабильности работы прибора проводили проверку стандартного отклонения повторяемости результатов измерений.

*Проверка стандартного отклонения* результатов измерений  $\delta^{13}\text{C}_{VPDB}$  в условиях повторяемости проводилась следующим образом:

- 1) переключали ИМС в конфигурацию CO<sub>2</sub>, газ-сравнения диоксид углерода из баллона подавали через газовый интерфейс centrION в ионный источник масс-спектрометра в течение 18 секунд с перерывом в 42 секунды;
- 2) эту процедуру проводили в автоматическом режиме 10 раз, в результате чего получалась последовательность из 10 импульсов ионных токов, соответствующих отношениям m/z 44, 45 и 46;
- 3) при помощи ПО определяли СКО значений  $\delta^{13}\text{C}_{VPDB}$  для полученных 10 импульсов: для достижения требуемых значений расширенной неопределенности СКО не должно было превышать 0,06 ‰;
- 4) если значения СКО превышало 0,06 ‰ – процедуру повторяли. В противном случае измерения приостанавливали и выясняли возможные причины.

*Тест Calibrate Monitoring Gas* во встроенном ПО ИМС предполагал введение в ИМС газа-сравнения под различным давлением. По завершении теста встроенное ПО ИМС выполняло построение зависимости высоты пиков ионных токов от давления газа, используемой для дальнейших измерений.

*Тест Linearity* во встроенном ПО ИМС запускали для оценки линейности ИМС. По завершении теста встроенное ПО ИМС выполняло построение зависимости дельта значений отношения изотопов от высоты пиков ионных токов. В соответствии с рекомендацией производителя, тест считался пройденным успешно, если значение параметра Linearity для 45/44 не превышало 0,02 ‰/нА, а значение параметра Linearity для 46/44 не превышало 0,04 ‰/нА. В противном случае измерения приостанавливали и выясняли возможные причины.

#### **Порядок выполнения измерений**

При выполнении измерений в лаборатории соблюдали следующие условия:

- 1) температура окружающего воздуха – от 19 до 23 °С;
- 2) атмосферное давление – от 630 до 800 мм рт. ст.;
- 3) относительная влажность воздуха – не более 70 %.

Подготовленные, согласно разделу «Подготовка проб анализируемых и стандартных образцов», образцы подают в последовательности, представленной в табл. 1

Таблица 1. Последовательность подачи образцов  
Table 1. Sample submission sequence

Очередность	Наименование образца	Количество образцов, шт.
1	ССО № 1 – IAEA-610	3
2	ССО № 2 – IAEA-611	3
3	анализируемый образец	3
4	ССО № 3 – IAEA-612	3
5	ССО № 4 – NBS-18	3
6	ССО № 5 – IAEA-603	3

Примечание. Указанную последовательность повторяли 5 раз.

### Обработка результатов измерений

При помощи ПО и встроенной функции Create Batch в автоматическом режиме строилась градуировочная характеристика для выбранной последовательности измерений.

Градуировочная характеристика признавалась приемлемой при выполнении двух условий:

условие 1: полученное значение коэффициента корреляции градуировочной характеристики – не менее значения 0,99;

условие 2: абсолютное отклонение приписанного дельта значения отношения изотопов каждого элемента в каждом ССО от значения, рассчитанного по градуировочной характеристике, по модулю значения для изотопов углерода – не более 0,1 ‰; для изотопов кислорода – не более 0,4 ‰.

Если не выполнялось хотя бы одно из перечисленных выше условий – выясняли причины, устраняли их и повторяли выполнение измерений.

За результат измерений  $\delta^{13}\text{O}_{VPDB}$ ,  $\delta^{18}\text{O}_{VPDB}$  принимали среднее арифметическое результатов 15 измеренных значений  $\delta X_{cp}$ , вычисляемое по формуле (1), если выполняется условие приемлемости (3):

$$\delta X_{cp} = \frac{\sum_{i=1}^n \delta X_i}{n}, \quad (1)$$

где  $n$  – количество измеренных значений  $\delta X_i$  ( $n = 15$ );

$$\delta X_i = kx_i + b, \quad (2)$$

где  $k$  и  $b$  – коэффициенты из уравнения градуировочного графика;

$x_i$  – показание прибора, ‰;

$$\sigma \leq \sigma_r, \quad (3)$$

где  $\sigma$  – СКО результатов измерений  $\delta X_i$ , ‰, вычисляемое по формуле (4)

$$\sigma = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (\delta X_i - \delta X_{cp})^2}{n-1}}, \quad (4)$$

где  $\sigma_r$  – предел допускаемого СКО: для величины  $\delta^{13}\text{C}_{VPDB} - 0,05$  ‰; для величины  $\delta^{18}\text{O}_{VPDB} - 0,12$  ‰.

Если условие (3) не выполнялось – выясняли причины, устраняли их и повторяли выполнение измерений.

### Результаты и обсуждение

#### Теоретическая проработка

В рамках данной работы была выполнена теоретическая проработка технических решений и определение перечня закупаемого оборудования, указанного в разделе «Материалы и методы». Как будет показано ниже, представленная в разделе «Материалы и методы» конструкция позволяет осуществить высокоточные измерения изотопного состава чистых газов для приготовления образцов отношения стабильных изотопов углерода и кислорода в воздухе, анализируемых газовых смесей и международных ССО, которые используются для градуировки ЭУ. Для определения перечня закупаемого оборудования было выполнено сравнение основных технических и метрологических характеристик оборудования с характеристиками аналогов. Разработана рабочая конструкторская документация ЭУ, представленная в части чертежа общего вида и функциональной схемы на рис. 1 и 2, и изготовлен опытный образец ЭУ, описанный в разделе «Материалы и методы».

Разработана методика измерений  $\delta^{13}\text{C}_{VPDB}$  и  $\delta^{18}\text{O}_{VPDB}$  в смесях диоксида углерода, частично описанная в разделах «Подготовка проб анализируемых

и стандартных образцов», «Подготовка оборудования к выполнению измерений», «Порядок выполнения измерений», «Обработка результатов измерений».

### Исследования метрологических характеристик

Проведены исследования метрологических характеристик ЭУ. Результаты приведены в табл. 2. Для этого на ЭУ подавали газовые смеси, представленные в табл. 3 и изготовленные в рамках работы [9]. Газовые смеси представляли собой смеси  $\text{CO}_2$ /воздух, находящиеся под давлением 10 МПа в алюминиевых баллонах Luxfer вместимостью 1,0 дм<sup>3</sup>.

### Результаты измерений

В рамках исследований метрологических характеристик ЭУ выполнена оценка следующих параметров:

- стандартной неопределенности по типу А, В;
- расширенной неопределенности;
- диапазона измерений дельта значения отношения изотопов углерода  $\delta^{13}\text{C}_{\text{VPDB}}$  и кислорода  $\delta^{18}\text{O}_{\text{VPDB}}$ .

Результаты приведены в табл. 4 и 5. Полученные значения расширенной неопределенности для каждой смеси не превышают указанного в таблицах норматива.

Оценка суммарной стандартной неопределенности ( $U_C$ , ‰) проведена по формуле (5)

$$U_C = \sqrt{U_A^2 + U_B^2}, \quad (5)$$

где  $U_A$  – стандартная неопределенность, оцененная по типу А, ‰;

$U_B$  – стандартная неопределенность, оцененная по типу В, ‰.

Оценивание расширенной неопределенности ( $U$ , ‰) выполнялось по формуле (6)

$$U = k \cdot U_C, \quad (6)$$

где  $k$  – коэффициент охвата, принимался равным 2 (что соответствует доверительной вероятности  $P = 0,95$ ).

Оценивание вклада  $U_A$  выполнялось по формуле (7)

$$U_A = \sqrt{\frac{\sum_i^n (\delta X_i - \delta X_{cp})^2}{n(n-1)}}. \quad (7)$$

Оценивание вклада  $U_B$  выполнялось по формуле (8)

$$U_B = \sqrt{U_{\text{CCO}}^2 + U_{\text{ГХ}}^2}, \quad (8)$$

Таблица 2. Метрологические характеристики ЭУ

Table 2. Metrological characteristics of an electronic installation

Наименование метрологической характеристики	Значение метрологической характеристики, ‰
Диапазон измерений дельта значения отношения изотопов углерода $\delta^{13}\text{C}_{\text{VPDB}}$	от –50 до +3
Диапазон измерений дельта значения отношения изотопов кислорода $\delta^{18}\text{O}_{\text{VPDB}}$	от –30 до –2
Расширенная неопределенность (при $k = 2$ )	не более 0,4

Таблица 3. Метрологические характеристики газовых смесей

Table 3. Metrological characteristics of gas mixtures

Номер баллона	Номинальное значение молярной доли $\text{CO}_2$ , %	Номинальное значение $\delta^{13}\text{C}_{\text{VPDB}}$ , ‰	Номинальное значение $\delta^{18}\text{O}_{\text{VPDB}}$ , ‰	Расширенная неопределенность ( $U$ ) при $k=2$ и $P=0,95$ , ‰
M851038	3,95	-5,0	-12,01	0,4
M851066	3,99	-27,5	-29,33	
M851067	3,98	-43,35	-24,95	
M850926	5,97	-5,0	-12,01	
M850935	6,07	-27,5	-29,33	
M850968	5,84	-43,35	-24,95	

Таблица 4. Результаты измерений дельта значения отношения изотопов углерода  $\delta^{13}\text{C}_{\text{VPDB}}$   
 Table 4. Measurement results of the delta value of the carbon isotope ratio  $\delta^{13}\text{C}_{\text{VPDB}}$

Номер баллона	Стандартная неопределенность, оцененная по типу A, $U_A$ , ‰	Стандартная неопределенность, связанная с неопределенностью ССО, $U_{\text{ССО}}$ , ‰	Стандартная неопределенность установления градуировочной характеристики, $U_{\text{ГХ}}$ , ‰	Стандартная неопределенность, оцененная по типу B, $U_B$ , ‰	Расширенная неопределенность (при $k = 2$ ), $U$ , ‰	Норматив, ‰
M851038	0,05	0,035	0,025	0,043	0,13	0,4
M851066	0,04				0,12	
M851067	0,05				0,13	
M850926	0,04				0,12	
M850935	0,04				0,12	
M850968	0,05				0,13	

Таблица 5. Результаты измерений дельта значения отношения изотопов углерода  $\delta^{18}\text{O}_{\text{VPDB}}$   
 Table 5. Measurement results of the delta value of the carbon isotope ratio  $\delta^{18}\text{O}_{\text{VPDB}}$

Номер баллона	Стандартная неопределенность, оцененная по типу A, $U_A$ , ‰	Стандартная неопределенность, связанная с неопределенностью ССО, $U_{\text{ССО}}$ , ‰	Стандартная неопределенность установления градуировочной характеристики, $U_{\text{ГХ}}$ , ‰	Стандартная неопределенность, оцененная по типу B, $U_B$ , ‰	Расширенная неопределенность (при $k = 2$ ), $U$ , ‰	Норматив, ‰
M851038	0,06	0,1	0,097	0,139	0,30	0,4
M851066	0,05				0,29	
M851067	0,06				0,30	
M850926	0,06				0,30	
M850935	0,05				0,29	
M850968	0,05				0,29	

где  $U_{\text{ССО}}$  – стандартная неопределенность, связанная с неопределенностью ССО, ‰;

$U_{\text{ГХ}}$  – стандартная неопределенность установления градуировочной характеристики, ‰.

Оценивание вклада  $U_{\text{ССО}}$  выполнялось по формуле (9)

$$U_{\text{ССО}} = \frac{a}{2}, \quad (9)$$

где  $a$  – паспортное значение абсолютной расширенной неопределенности ( $k = 2$ ),  $U$ , ‰, ССО (при расчете  $\delta^{13}\text{C}_{\text{VPDB}}$ :  $a = 0,07$  ‰; при расчете  $\delta^{18}\text{O}_{\text{VPDB}}$ :  $a = 0,2$  ‰).

Оценивание вклада  $U_{\text{ГХ}}$  выполнялось по формуле (10)

$$U_{\text{ГХ}} = \sqrt{\frac{\sum (\delta X_i - \delta X_{\text{действ}})^2}{m}}, \quad (10)$$

где  $\delta X_{\text{действ}}$  – действительное дельта значение отношения изотопов углерода (кислорода), указанное в паспорте ССО;

$m$  – количество ССО, используемых для построения градуировочной характеристики ( $m = 5$ ).

### Международные сличения

Метрологические характеристики ЭУ, указанные в табл. 3, подтверждены в международных сличениях CCQM-P204 «Изотопные отношения  $\text{CO}_2$  ( $\delta^{13}\text{C}_{\text{VPDB}}$

и  $\delta^{18}\text{O}_{\text{VPDB}}$ ) в чистом  $\text{CO}_2$ » [11], организованных рабочей группой по измерению отношения изотопов Консультативного Комитета по Количеству Вещества Международного Бюро Мер и Весов с 2019 по 2023 г., количество участников – 19. Для выполнения измерений нами использовалась разработанная ЭУ. В качестве анализируемых образцов выступали четыре образца  $\text{CO}_2$  высокой чистоты и разного изотопного состава объемом 50 мл, приготовленные Международным Бюро Мер и Весов (МБМВ) на газосмесительной установке SIRM-Gen [12]. В зависимости от требуемого изотопного состава баллоны наполнялись чистым газом из одного источника или газовой смесью, полученной путем смешивания двух исходных газов разного изотопного состава. Метод включал несколько циклов наполнения, вакуумирования и сушки при повышенной температуре для обеспечения однородности и стабильности образца. Для измерения дельта значения отношения изотопов в рамках исследования однородности и стабильности в МБМВ применялся метод изотопной масс-спектрометрии.

Результаты измерений отношения изотопов углерода и кислорода в образцах сличений по разработанной методике представлены в табл. 6. Полученные результаты подтверждают метрологические характеристики ЭУ, указанные в табл. 2.

Сравнение наших результатов для одного из четырех образцов сличений по разработанной методике с результатами других участников представлено в табл. 7 и на рис. 3 и 4:

– рис. 3: результаты измерений дельта значения отношения изотопов углерода;

– рис. 4: результаты измерений дельта значения отношения изотопов кислорода.

Полученный по разработанной нами методике результат обозначен как «VNIIM». Суммарная стандартная неопределенность измерений  $\delta^{13}\text{C}_{\text{VPDB}}$  составила 0,08 ‰ для результата ФГУП «ВНИИМ им. Д. И. Менделеева». Значение расширенной неопределенности (при  $k=2$ ) измерений  $\delta^{13}\text{C}_{\text{VPDB}}$  по разработанной методике составило 0,15 ‰. Суммарная стандартная неопределенность измерений  $\delta^{18}\text{O}_{\text{VPDB}}$  составила 0,16 ‰ для результата ФГУП «ВНИИМ им. Д. И. Менделеева». Значение расширенной неопределенности (при  $k=2$ ) измерений  $\delta^{18}\text{O}_{\text{VPDB}}$  по разработанной методике составило 0,32 ‰. В результат измерений не вносилась поправка на перекрестное загрязнение, так как предварительные измерения показали отсутствие данного эффекта. В результат измерений была внесена поправка на линейность и  $^{17}\text{O}$  методом Craig 1957 [13].

На рис. 3 и 4 представлены результаты измерений наиболее обогащенного тяжелым изотопом углерода образца для каждого участника сличений. Отклонение полученного по разработанной нами методике результата измерений от результатов, полученных организаторов сличений BIPM и IAEA составляет соответственно:

– по углероду – 0,105 и 0,085 ‰;

– по кислороду – 0,1 и 0,11 ‰...

...что значительно меньше заявленной расширенной неопределенности по углероду (0,15 ‰) и кислороду (0,32 ‰). Данный факт устанавливает высокую точность и правильность результатов измерений, полученных на разработанной ЭУ.

Сравнительный анализ полученных результатов в рамках международных сличений CCQM-P204 «Изотопные отношения  $\text{CO}_2$  ( $\delta^{13}\text{C}_{\text{VPDB}}$  и  $\delta^{18}\text{O}_{\text{VPDB}}$ ) в чистом  $\text{CO}_2$ » подтверждает правильность и заявленную неопределенность результатов измерений, полученных на разработанной ЭУ.

Таблица 6. Результаты измерений  $\delta^{13}\text{C}_{\text{VPDB}}$  и  $\delta^{18}\text{O}_{\text{VPDB}}$  в рамках сличений CCQM-P204 «Изотопные отношения  $\text{CO}_2$  ( $\delta^{13}\text{C}_{\text{VPDB}}$  и  $\delta^{18}\text{O}_{\text{VPDB}}$ ) в чистом  $\text{CO}_2$ »

Table 6. Measurement results of  $\delta^{13}\text{C}_{\text{VPDB}}$  and  $\delta^{18}\text{O}_{\text{VPDB}}$  within the CCQM-P204 comparisons «Isotope ratios of  $\text{CO}_2$  ( $\delta^{13}\text{C}_{\text{VPDB}}$  and  $\delta^{18}\text{O}_{\text{VPDB}}$ ) in pure  $\text{CO}_2$ »

Образец сличений	Измеренное значение $\delta^{13}\text{C}_{\text{VPDB}}$ , ‰	Расширенная неопределенность $U(\delta^{13}\text{C}_{\text{VPDB}})$ при $k=2$	Измеренное значение $\delta^{18}\text{O}_{\text{VPDB}}$ , ‰	Расширенная неопределенность $U(\delta^{18}\text{O}_{\text{VPDB}})$ при $k=2$
P204–45	-1,6	0,15	-9,36	0,32
P204–46	-43,31	0,15	-36,55	0,31
P204–47	-9,01	0,15	-14,41	0,32
P204–48	-34,46	0,15	-30,46	0,33

Таблица 7. Результаты международных сличений CCQM-P204 «Измерение отношения изотопов углерода и кислорода в CO<sub>2</sub>» [11]Table 7. Results of the CCQM-P204 international comparisons «Measurement of the ratio of carbon and oxygen isotopes in CO<sub>2</sub>» [11]

Наименование института	Страна	Метод	$\delta^{13}\text{C}_{\text{VPDB}}$ , ‰	$U(\delta^{13}\text{C}_{\text{VPDB}})$ , ‰	$\delta^{18}\text{O}_{\text{VPDB}}$ , ‰	$U(\delta^{18}\text{O}_{\text{VPDB}})$ , ‰
BIPM	Франция	IRMS	-1,495	0,053	-9,260	0,135
IAEA	Австрия	IRMS	-1,515	0,028	-9,250	0,126
VNIIM	Россия	IRMS	-1,600	0,150	-9,360	0,320
CSIRO	Австралия	IRMS	-1,488	0,030	-9,346	0,046
ECCC	Канада	IRMS	-1,468	0,026	-9,109	0,144
IJS	Словения	IRMS	-1,466	0,042	-9,482	0,110
INMETRO	Бразилия	IRMS	-1,810	0,330	-	-
INSTAAR	США	IRMS	-1,589	0,089	-9,567	0,128
KRISS	Корея	IRMS	-1,500	0,070	-9,570	0,370
LSCE	Франция	IRIS	-1,445	0,012	-9,251	0,048
MPI	Германия	IRMS	-1,487	0,013	-9,402	0,044
MPI.2	Германия	IRMS	-1,483	0,016	-9,405	0,026
NIM	Китай	IRMS	-1,477	0,071	-	-
NIST	США	IRMS	-1,480	0,070	-9,430	0,370
NMIJ	Япония	IRMS	-1,490	0,020	-9,420	0,090
NPL	Англия	IRIS	-1,543	0,192	-9,406	0,439
NRC.1	Канада	IRMS	-1,456	0,011	-9,392	0,031
NRC.2	Канада	IRMS	-1,454	0,010	-9,389	0,031
NRC.3	Канада	IRMS	-1,468	0,011	-9,392	0,031
PTB.1	Германия	IRMS	-1,536	0,017	-9,520	0,026
PTB.2	Германия	IRIS	-1,530	0,099	-9,480	0,120
UME	Турция	IRMS	-1,550	0,080	-	-

Согласно протоколу сличений, каждая участвующая лаборатория выбирала аналитический метод самостоятельно, в итоге сложилась следующая конфигурация:

– метод ИМС использовали 16 участников сличений, из них 14 использовали метод DI-IRMS, в котором в качестве системы ввода пробы выступает система двойного напуска, 2 – методы CF-IRMS и GC-IRMS, в которых анализируемый CO<sub>2</sub> подается в масс-спектрометр в потоке гелия;

– метод ИИКС использовали 3 участника.

Подробная информация о методах измерений и оборудовании, используемом участниками сличений, представлена в табл. 8.

Международные ССО, использованные участниками сличений в рамках измерений, приведены в табл. 9. Использованные в рамках разработанной нами методики такие ССО, как NBS18, IAEA-603, IAEA-610, IAEA-611, IAEA-612, применяли еще пять институтов: IAEA, LSCE, MPI, NRC, UME.

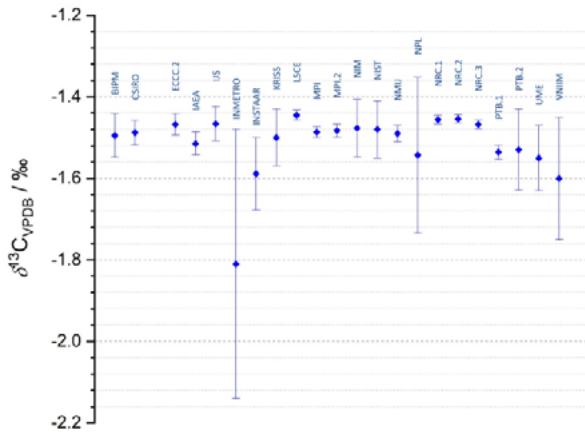


Рис. 3. Результаты международных сличений CCQM-P204 «Изотопные отношения CO<sub>2</sub> ( $\delta^{13}\text{C}_{\text{VPDB}}$  и  $\delta^{18}\text{O}_{\text{VPDB}}$ ) в чистом CO<sub>2</sub>» в части измерений  $\delta^{13}\text{C}_{\text{VPDB}}$  [11]

Fig.3. Results of the CCQM-P204 international comparisons «Isotope ratios of CO<sub>2</sub> ( $\delta^{13}\text{C}_{\text{VPDB}}$  and  $\delta^{18}\text{O}_{\text{VPDB}}$ ) in pure CO<sub>2</sub>» regarding measurements of  $\delta^{13}\text{C}_{\text{VPDB}}$  [11]

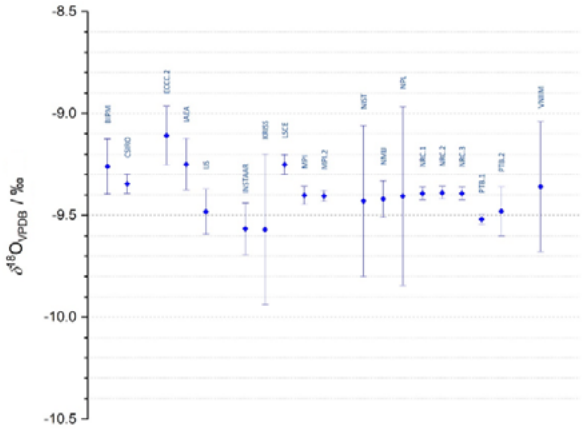


Рис. 4. Результаты международных сличений CCQM-P204 «Изотопные отношения CO<sub>2</sub> ( $\delta^{13}\text{C}_{\text{VPDB}}$  и  $\delta^{18}\text{O}_{\text{VPDB}}$ ) в чистом CO<sub>2</sub>» в части измерений  $\delta^{18}\text{O}_{\text{VPDB}}$  [11]

Fig. 4. Results of the CCQM-P204 international comparisons «Isotope ratios of CO<sub>2</sub> ( $\delta^{13}\text{C}_{\text{VPDB}}$  and  $\delta^{18}\text{O}_{\text{VPDB}}$ ) in pure CO<sub>2</sub>» regarding measurements of  $\delta^{18}\text{O}_{\text{VPDB}}$  [11]

Таблица 8. Методы измерений и оборудование, использованные участниками сличений CCQM-P204 «Изотопные отношения CO<sub>2</sub> ( $\delta^{13}\text{C}_{\text{VPDB}}$  и  $\delta^{18}\text{O}_{\text{VPDB}}$ ) в чистом CO<sub>2</sub>»

Table 8. Measurement methods and equipment used by participants of the CCQM-P204 comparisons «Isotope ratios of CO<sub>2</sub> ( $\delta^{13}\text{C}_{\text{VPDB}}$  and  $\delta^{18}\text{O}_{\text{VPDB}}$ ) in pure CO<sub>2</sub>»

Наименование института <sup>1</sup>	Метод измерений	Оборудование	Внесение поправки на перекрестное загрязнение	Внесение поправки на линейность	Внесение 170 поправки	Метод внесения 170 поправки
BIPM	DI-IRMS	MAT253	+	+	+	[14]
IAEA	DI-IRMS	MAT253	+	-	+	[14]
VNIIM	Dual Inlet	Isoprime precisION	-	+	+	[13]
CSIRO	Dual Inlet	MAT253	+	-	+	[14]
ECCC	Dual Inlet	MAT253	-	-	+	[13]
IJS	Dual Inlet	DELTA plus	-	-	+	[15]
INMETRO	CF-IRMS	Delta V Advantage/ Flash HT 2000/ Conflo IV	-	+	+	[15]
INSTAAR	Dual Inlet	Isoprime	-	+	+	[14]
KRISS	Dual Inlet	MAT253	-	+	+	[15]
LSCE	VCOF-CRDS	Self made	-	-	-	-
MPI-BGC	Dual Inlet	MAT253	+	-	+	[14]
NIST	Dual Inlet	MAT253	+	+	+	[13]
NMIJ	Dual Inlet	MAT252	+	-	+	[13]

Окончание табл. 8

End of Table 8

Наименование института <sup>1</sup>	Метод измерений	Оборудование	Внесение поправки на перекрестное загрязнение	Внесение поправки на линейность	Внесение 170 поправки	Метод внесения 170 поправки
NRC	Dual Inlet	Delta+XP	+	-	+	[14]
PTB.1	Dual Inlet	MAT253	-	+	+	[14]
UME	GC-IRMS	MAT253	-	-	-	[15]

<sup>1</sup> BIPM – International Bureau of Weights and Measures, Франция.

IAEA – International Atomic Energy Agency, Австрия.

VNIIM – D. I. Mendeleev Institute for Metrology, Россия.

CSIRO – Commonwealth Scientific and Industrial Research Organization, Австралия.

ECCC – Environment &amp; Climate Change Canada, Канада.

IJS – Jozef Stefan Institute, Словения.

INMETRO – National Institute of Metrology, Quality and Technology, Бразилия.

INSTAAR – Institute of Arctic and Alpine Research, США.

KRISS – Korean Research Institute for Standards and Science, Южная Корея.

LSCE – Climate and Environment Sciences Laboratory, Франция.

MPI – Max Planck Institute for Biogeochemistry, Германия.

NIM – National Institute of Metrology, КНР.

NIST – National Institute of Standards and Technology, США.

NMIJ – National Metrology Institute of Japan, Япония.

NPL – National Physical Laboratory, Великобритания.

NRC.1 – National Research Center, Египет.

PTB.1 – Physikalisch-Technische Bundesanstalt, Германия.

UME – TÜBİTAK Ulusal Metroloji Enstitüsü, Турция.

Таблица 9. ССО, использованные в рамках международных сличений CCQM-P204 «Изотопные отношения CO<sub>2</sub> ( $\delta^{13}\text{C}_{\text{VPDB}}$  и  $\delta^{18}\text{O}_{\text{VPDB}}$ ) в чистом CO<sub>2</sub>» [11]Table 9. CRMs used within the CCQM-P204 international comparisons «Isotope ratios of CO<sub>2</sub> ( $\delta^{13}\text{C}_{\text{VPDB}}$  and  $\delta^{18}\text{O}_{\text{VPDB}}$ ) in pure CO<sub>2</sub>» [11]

Наименование ССО	Наименование институтов-участников																	
	BIPM	CSIRO	VNIIM	IAEA	IJS	INMETRO	INSTAAR	KRISS	LSCE	MPI	ECCC	UME	NIM	NIST	NMIJ	NPL	NRC	PTB
R5391	+																	
R5386	+																	
ST10		+																
NBS19										+	+				+		+	
IAEA-603			+						+	+		+					+	
Air Liquide CO <sub>2</sub> (R-100)					+													
NBS22						+												
USGS24						+												
IAEA-CH-7						+												

Окончание табл. 9  
End of Table 9

Наименование ССО	Наименование институтов-участников																	
	BIPM	CSIRO	VNIM	IAEA	IJS	INMETRO	INSTAAR	KRISS	LSCE	MPI	ECCC	UME	NIM	NIST	NMIJ	NPL	NRC	PTB
USGS43						+												
USGS63						+												
USGS64						+												
DEWY-001							+											
HUEY-001							+											
NIST RM 8562								+					+	+				
NIST RM 8563								+					+	+				
NIST RM 8564								+				+	+	+				
IAEA-612			+						+						+		+	
NPL cylinder 2775																+		
NPL cylinder 2884																+		
NPL cylinder 2772																+		
NPL cylinder 2886																+		
IAEA-610			+														+	
IAEA-611			+														+	
NBS18			+															
USGS44																	+	
PTB-C02-1																		+
PTB-C02-2																		+
PTB-C02-3																		+
PTB-C02-4																		+

## Обобщение результатов

Таким образом, поставленная в исследовании цель достигнута: разработана ЭУ для метрологического обеспечения диагностики заболеваний, вызванных инфекций *Helicobacter Pylori*, на основе определения изотопов углерода и кислорода в выдыхаемом воздухе. По ходу исследования решены следующие поставленные задачи:

- проведена теоретическая проработка технических решений;
- определен перечень закупаемого и изготавливаемого оборудования;
- разработана рабочая конструкторская документация;
- изготовлен опытный образец ЭУ;
- разработана методика измерений;
- проведены исследования метрологических характеристик ЭУ.

Для подтверждения метрологических характеристик ЭУ принято участие в международных сличениях CCQM-P204 «Изотопные отношения  $\text{CO}_2$  ( $\delta^{13}\text{C}_{VPDB}$  и  $\delta^{18}\text{O}_{VPDB}$ ) в чистом  $\text{CO}_2$ ». Результаты указанных выше и описанных в статье сличений подтвердили возможность выполнения измерений отношения изотопов углерода и кислорода на разработанной ЭУ с расширенной неопределенностью (при  $k=2$ )  $\delta^{13}\text{C}_{VPDB}$  и  $\delta^{18}\text{O}_{VPDB}$  не более 0,15 и 0,32 ‰ соответственно.

## Заключение

В ходе исследования разработана ЭУ для метрологического обеспечения диагностики вызванных инфекций *Helicobacter Pylori* заболеваний на основе определения изотопов углерода и кислорода в выдыхаемом воздухе. Полученные в ходе сличений метрологические характеристики эталонной установки соответствуют метрологическим характеристикам ведущих метрологических институтов мира в части измерений дельта значения отношения изотопов углерода и кислорода.

Прослеживаемость результатов измерений к единице величины «дельта значение отношения изотопов», воспроизводимой международной эталонной дельта шкалой отношения изотопов, обеспечена посредством применения соответствующих международных ССО, что гарантирует признание результатов измерений на международном уровне.

Достигнутый результат обладает практической значимостью, так как разработанная ЭУ позволит изготавливать СО изотопного состава диоксида углерода для  $^{13}\text{C}$ -уреазного дыхательного теста, а также создать впервые Государственный первичный эталон единицы

дельта значения отношения изотопов углерода, кислорода, водорода.

Дальнейшие исследования будут направлены на создание Государственного первичного эталона единицы дельта значения отношения изотопов углерода, кислорода, водорода на базе созданной ЭУ и разработку ССО отношений изотопов углерода, кислорода, водорода в жидких, твердых и газообразных средах, в том числе – с целью замещения ССО зарубежного производства.

**Вклад авторов:** Все авторы внесли равный вклад в работу.

**Author contributions:** All authors have contributed equally to the work.

**Конфликт интересов:** Авторы подтверждают, что у них нет потенциального конфликта интересов в связи с исследованием, представленным в данной статье.

**Conflict of interests:** The authors declares no conflict of interest.

**Финансирование:** Статья выполнена в рамках договора № 02567567/12479/0505–20 от 04.12.2020 «Выполнение СЧ ОКР по разработке эталонного комплекса измерения массового расхода криогенных жидкостей; комплекса государственных первичных референтных методик измерений; эталонных установок и стандартных образцов для метрологического обеспечения измерений в медицинской лабораторной диагностике; комплекса для метрологического обеспечения цифровых электрических подстанций», шифр СЧ ОКР «Система-2020-М».

Все измерения проводились с использованием оборудования научно-исследовательского отдела государственных эталонов в области физико-химических измерений ФГУП «ВНИИМ им. Д. И. Менделеева».

**Funfing:** The article was prepared under Contract No. 02567567/12479/0505–20 dated 04.12.2020 “Performing a component part of development of a reference complex for measuring the cryogenic liquids mass flow rate; a complex of state primary reference measurement techniques; standard units and reference materials for metrological support of measurements in medical laboratory diagnostics; a complex for metrological support of digital electric substations,” the R&D a/c No. “Sistema-2020-M” code.

All measurements were carried out using the equipment of the research department of state measurement standards in the field of physical and chemical measurements, D. I. Mendeleev Institute for Metrology.

## СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Хеннесси Е. О. Серологические маркеры целиакии и нарушение моторно-эвакуаторной функции желудка у детей и подростков с сахарным диабетом 1 типа : спец. 14.01.02. «Эндокринология» : автореферат дисс. на соискание степени канд. мед. наук / Е. О. Хеннесси; ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации. М., 2012. Место защиты: ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации.  
URL: <https://www.endocrincentr.ru/sites/default/files/specialists/science/dissertation/hennessy.pdf?ysclid=luqw9v9biw282464994> (дата обращения: 17.01.2024).
2. Эльман А. Р., Рапопорт С. И. Стабильно-изотопная диагностика в России: итоги и перспективы. 13C-препараты, приборы, методы // Клиническая медицина. 2014. Т. 92, № 7. С. 5–11.
3. Заикин В. Г. Хромато-масс-спектрометрия в России // Журнал аналитической химии. 2011. Т. 66, № 11. С. 1205–1209.
4. Колобова А. В., Чубченко Я. К., Афанасьев Г. А. Разработка эталонной установки для метрологического обеспечения диагностики заболеваний, вызванных инфекцией *Helicobacter Pylori* на основе определения изотопов углерода и кислорода в выдыхаемом воздухе // Сборник тезисов докладов II Международной научно-практической конференции молодых ученых и специалистов «За нами будущее» и X Международного конкурса «Лучший молодой метролог КООМЕТ – 2023», Екатеринбург, 14–16 июня 2023 г. : Федеральное агентство по техническому регулированию и метрологии [и др.]. СПб.: ООО «Издательско-полиграфическая компания «Коста», 2023. С. 236–238.
5. SRS-sensor 13C/12C isotops measurements for detecting *Helicobacter Pylori* / A. Grishkanich [et al.] // Optical fibers and sensors for medical diagnostics and treatment applications XVIII. Vol. 10488. SPIE, 2018. P. 198–209. <https://doi.org/10.1117/12.2295927>
6. Raman sensor with isotopic resolution for medical applications / Y. Chubchenko [et al.] // 2018 International Conference Laser Optics (ICLO). IEEE, 2018. P. 572–572. DOI:10.1109/ICLO.2018.8435819
7. *Helicobacter pylori* breath test by the Raman spectroscopy gas analyzer / E. E. Popov [et al.] // 2022 International Conference Laser Optics (ICLO). IEEE, 2022. P. 1–1. <https://doi.org/10.1109/ICLO54117.2022.9840012>
8. <sup>13</sup>C measurements in a human exhalation / E. E. Popov [et al.] // 2022 International Conference Laser Optics (ICLO), 20–24 June 2022, St. Petersburg, Russia. IEEE, 2022. С. 1–1. <https://doi.org/10.1109/ICLO54117.2022.9839711>
9. Чубченко Я. К. Разработка стандартных образцов изотопного состава диоксида углерода для 13C-уреазного дыхательного теста // Эталоны. Стандартные образцы. 2023. Т. 19, № 4. С. 51–62. <https://doi.org/10.20915/2077-1177-2023-19-4-51-62>
10. Srivastava A., Verkouteren M. R. Metrology for stable isotope reference materials: 13C/12C and 18O/16O isotope ratio value assignment of pure carbon dioxide gas samples on the Vienna Pee Dee Belemnite-CO<sub>2</sub> scale using dual-inlet mass spectrometry // Analytical and Bioanalytical Chemistry. 2018. Т. 410. С. 4153–4163. <https://doi.org/10.1007/s00216-018-1064-0>
11. Final report of CCQM-P204, comparison on CO<sub>2</sub> isotope ratios in pure CO<sub>2</sub> / J. Viallon [et al.] // Metrologia. 2023. Vol. 60, № 1A. P. 08026. <https://doi.org/10.1088/0026-1394/60/1A/08006>
12. An optimized sampling system for highly reproducible isotope ratio measurements ( $\delta^{13}\text{C}$  and  $\delta^{18}\text{O}$ ) of pure CO<sub>2</sub> gas by infrared spectroscopy / J. Viallon [et al.] // Metrologia. 2020. Vol. 57, № 5. P. 055004. <https://doi.org/10.1088/1681-7575/ab948c>
13. Craig H. Isotopic standards for carbon and oxygen and correction factors for mass-spectrometric analysis of carbon dioxide // Geochimica et cosmochimica acta. 1957. Vol. 12, № 1–2. P. 133–149. [https://doi.org/10.1016/0016-7037\(57\)90024-8](https://doi.org/10.1016/0016-7037(57)90024-8)
14. Brand W. A., Assonov S. S., Coplen T. B. Correction for the 17O interference in  $\delta^{13}\text{C}$  measurements when analyzing CO<sub>2</sub> with stable isotope mass spectrometry (IUPAC Technical Report) // Pure and Applied Chemistry. 2010. Vol. 82, № 8. P. 1719–1733. <https://doi.org/10.1351/PAC-REP-09-01-05>
15. Santrock J., Studley S. A., Hayes J. M. Isotopic analyses based on the mass spectra of carbon dioxide // Analytical Chemistry. 1985. Vol. 57, № 7. P. 1444–1448. <https://doi.org/10.1021/ac00284a060>

## REFERENCE

1. Hennessy E. O. Serological markers of celiac disease and impaired motor evacuation function of the stomach in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. PhD (Eng.). sci. diss., Endocrinological Research Center of the Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation. Available at (In Russ.):  
<https://www.endocrincentr.ru/sites/default/files/specialists/science/dissertation/hennessy.pdf?ysclid=luqw9v9biw282464994> [Accessed 17 January 2024].
2. Elman A. R., Rapoport S. I. Stable isotope diagnostics in Russia: results and prospects. 13C-drugs, devices, methods. *Klinicheskaya medicina*. 2014;92(7):5–11. (In Russ.).
3. Zaikin V. G. Chromatography-mass spectrometry. *Journal of Analytical Chemistry*. 2011;66(11):1090–1094. (In Russ.).
4. Kolobova A. V., Chubchenko Ya. K., Afanasyev G. A. Development of a reference installation for metrological support for the diagnosis of diseases caused by *Helicobacter Pylori* infection based on the determination of carbon and oxygen isotopes in exhaled air. In: Collection of abstracts of the II International Scientific and Practical Conference of Young scientists and specialists «За нами будущее» and X International Competition «The best young metrologist KOOMET – 2023», 14–16 June 2023, Ekaterinburg, Russia. Federal Agency for Technical Regulation and Metrology et al: Saint-Petersburg: ООО «Izdatel'sko-poligraficheskaya kompaniya "Kosta"»; 2023. P. 236–238. (In Russ.).

5. Grishkanich A., Chubchenko Y., Elizarov V., Zhevnikov A., Konopelko L. SRS-sensor  $^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$  isotopes measurements for detecting *Helicobacter Pylori*. In: *Optical fibers and sensors for medical diagnostics and treatment applications XVIII*. Vol. 10488. SPIE; 2018. P. 198–209. <https://doi.org/10.1117/12.2295927>
6. Chubchenko Y., Konopelko L., Elizarov V., Grishkanich A., Zhevnikov A. P., Tishkov V. et al. Raman sensor with isotopic resolution for medical applications. In: *International Conference Laser Optics (ICLO)*. IEEE; 2018. P. 572–572. <https://doi.org/10.1109/L.O.2018.8435819>
7. Popov E. E., Polishchuk A. V., Chubchenko I. K., Kuznetsova O. B., Vitkin V. V. *Helicobacter pylori* breath test by the Raman spectroscopy gas analyzer. In: *2022 International Conference Laser Optics (ICLO)*. IEEE; 2022. P. 1–1. <https://doi.org/10.1109/ICLO54117.2022.9840012>
8. Popov E. E., Polishchuk A. V., Chubchenko I. K., Grigorenko K. M., Kovalev A. V. In: *International Conference Laser Optics (ICLO)*, 20–24 June 2022, Saint-Petersburg, Russia. IEEE; 2022. <https://doi.org/10.1109/ICLO54117.2022.9839711>
9. Chubchenko I. K. Development of isotopic reference materials for  $^{13}\text{C}$ -urea breath tests. *Measurement Standards. Reference Materials*. 2023;19(4):51–62. (In Russ.) <https://doi.org/10.20915/2077-1177-2023-19-4-51-62>
10. Srivastava A., Michael Verkouteren R. Metrology for stable isotope reference materials:  $^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$  and  $^{18}\text{O}/^{16}\text{O}$  isotope ratio value assignment of pure carbon dioxide gas samples on the Vienna Pee Dee Belemnite- $\text{CO}_2$  scale using dual-inlet mass spectrometry. *Analytical and bioanalytical chemistry*. 2018;410:4153–4163. <https://doi.org/10.1007/s00216-018-1064-0>
11. Viallon J., Choteau T., Flores E., Idrees F., Moussay P., Wielgosz R. I. et al. Final report of CCQM-P204, comparison on  $\text{CO}_2$  isotope ratios in pure  $\text{CO}_2$ . *Metrologia*. 2023;60(1A):08026. <https://doi.org/10.1088/0026-1394/60/1A/08006>
12. Viallon J., Flores E., Moussay P., Chubchenko I., Rolle F., Zhang T. et al. An optimized sampling system for highly reproducible isotope ratio measurements ( $\delta^{13}\text{C}$  and  $\delta^{18}\text{O}$ ) of pure  $\text{CO}_2$  gas by infrared spectroscopy. *Metrologia*. 2020;57(5):055004. <https://doi.org/10.1088/1681-7575/ab948c>
13. Craig H. Isotopic standards for carbon and oxygen and correction factors for mass-spectrometric analysis of carbon dioxide. *Geochimica et cosmochimica acta*. 1957;12(1–2):133–149. [https://doi.org/10.1016/0016-7037\(57\)90024-8](https://doi.org/10.1016/0016-7037(57)90024-8)
14. Brand W. A., Assonov S. S., Coplen T. B. Correction for the  $^{17}\text{O}$  interference in  $\delta^{13}\text{C}$  measurements when analyzing  $\text{CO}_2$  with stable isotope mass spectrometry (IUPAC Technical Report). *Pure and Applied Chemistry*. 2010;82(8):1719–1733. <https://doi.org/10.1351/PAC-REP-09-01-05>
15. Santrock J., Studley S. A., Hayes J. M. Isotopic analyses based on the mass spectra of carbon dioxide. *Analytical Chemistry*. 1985;57(7):1444–1448. <https://doi.org/10.1021/ac00284a060>

## БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

Reference materials characterized for stable isotope ratios. IAEA Reference products for environment and trade. Available from: <https://nucleus.iaea.org/sites/ReferenceMaterials/Pages/Stable-Isotopes.aspx> [Accessed 17 January 2024].

ГОСТ 8050–85 Двуокись углерода газообразная и жидкая. Технические условия : межгосударственный стандарт : утвержден и введен в действие Постановлением Государственного комитета СССР по стандартам от 29 июля 1985 г. № 2423 : издание официальное : дата введения 01.01.87 / разработан Государственной ассоциацией «Агрохим». Москва : Стандартинформ, 2006. 17 с.

ГОСТ 21241–89 Пинцеты медицинские. Общие технические требования и методы испытаний : межгосударственный стандарт : утвержден и введен в действие Постановлением Государственного комитета СССР по стандартам от 26.06.89 № 2022 : издание официальное : дата введения 01.01.90 / разработан Министерством приборостроения, средств автоматизации и систем управления СССР. Москва : Издательство стандартов, 2017. 9 с.

ГОСТ 6552–80 Кислота ортофосфорная. Технические условия : межгосударственный стандарт : утвержден и введен в действие Постановлением Государственного комитета СССР по стандартам от 3 января 1980 г. № 26 : издание официальное : дата введения 01.01.82 / разработан Министерством химической промышленности СССР. Москва : ИПК Издательство стандартов, 2003. 9 с.

Об утверждении стандарта медицинской помощи взрослым при язвенной болезни (диагностика и лечение): Приказ Минздрава РФ от 10.06.2021 № 611н // Банк данных «Нормативно-правовые акты, зарегистрированные в Министерстве юстиции Российской Федерации» [сайт]. URL: <https://minjust.consultant.ru/documents/27426> (дата обращения: 17.01.2024).

ФИФ ОЕИ – Федеральный информационный фонд по обеспечению единства измерений : официальный сайт. <https://fgis.gost.ru/fundmetrology/registry>

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

**Чубченко Ян Константинович** – канд. тех. наук, руководитель лаборатории государственных эталонов и научных исследований в области измерений отношений изотопов, ФГУП «ВНИИМ им. Д. И. Менделеева»

Россия, 190005, г. Санкт-Петербург, Московский пр., д. 19

e-mail: ycc@b10.vniim.ru

<https://orcid.org/0000-0002-3408-5116>

**Колобова Анна Викторовна** – канд. тех. наук, руководитель научно-исследовательского отдела государственных эталонов в области физико-химических измерений ФГУП «ВНИИМ им. Д. И. Менделеева»

Россия, 190005, г. Санкт-Петербург, Московский пр., д. 19

e-mail: akol@b10.vniim.ru

<https://orcid.org/0000-0001-6042-6933>

**Ларош Артем Вадимович** – инженер лаборатории государственных эталонов и научных исследований в области измерений отношений изотопов, ФГУП «ВНИИМ им. Д. И. Менделеева»

Россия, 190005, г. Санкт-Петербург, Московский пр., д. 19

e-mail: larosh@b10.vniim.ru

**Афанасьев Георгий Александрович** – инженер лаборатории государственных эталонов и научных исследований в области измерений отношений изотопов, ФГУП «ВНИИМ им. Д. И. Менделеева»

Россия, 190005, г. Санкт-Петербург, Московский пр., д. 19

## INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

**Ian K. Chubchenko** – Cand. Sci. (Eng.), Head of the laboratory of measurement standards and scientific research of isotope ratios, D. I. Mendeleyev Institute for Metrology

19 Moskovskiy ave., St. Petersburg, 190005, Russia

e-mail: ycc@b10.vniim.ru

<https://orcid.org/0000-0002-3408-5116>

**Anna V. Kolobova** – Cand. Sci. (Eng.), Head of the research department of state measurement standards in the field of physical and chemical measurements, D. I. Mendeleyev Institute for Metrology

19 Moskovskiy ave., St. Petersburg,

190005, Russia

e-mail: akol@b10.vniim.ru

<https://orcid.org/0000-0001-6042-6933>

**Artem V. Larosh** – Engineer of the laboratory of measurement standards and scientific research of isotope ratios, D. I. Mendeleyev Institute for Metrology

19 Moskovskiy ave., St. Petersburg, 190005, Russia

e-mail: larosh@b10.vniim.ru

**Georgy A. Afanasyev** – Engineer of the laboratory of measurement standards and scientific research of isotope ratios, D. I. Mendeleyev Institute for Metrology

19 Moskovskiy ave., St. Petersburg, 190005, Russia