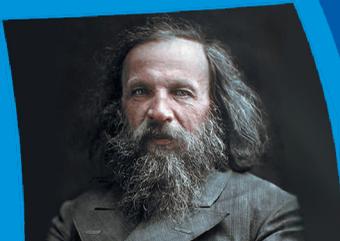
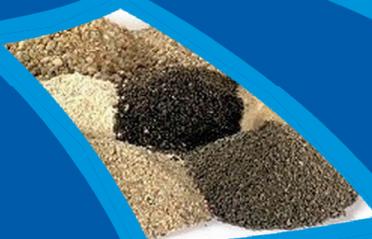


ISSN 2687-0886

# ЭТАЛОНЫ СТАНДАРТНЫЕ ОБРАЗЦЫ

Том Vol. **19**

№ **2**  
2023



**Measurement standards  
Reference materials**

Издание зарегистрировано Роскомнадзором.  
Свидетельство о регистрации печатного издания: ПИ № ФС77-78423 от 29 мая 2020 г. Свидетельство о регистрации электронного издания: Эл № ФС77-79330 от 09 октября 2020 г.  
ISSN 2687-0886 (Print)

#### УЧРЕДИТЕЛЬ ЖУРНАЛА

ФГУП «Всероссийский научно-исследовательский институт метрологии им. Д. И. Менделеева» (ФГУП «ВНИИМ») 190005, г. Санкт-Петербург, пр. Московский, 19.

#### РЕДАКЦИЯ И ИЗДАТЕЛЬ

УНИИМ – филиал ФГУП «ВНИИМ им. Д. И. Менделеева» 620075, г. Екатеринбург, ул. Красноармейская, 4.  
Телефон, факс: + 7 (343) 350-72-42, 350-60-68.  
e-mail: uniim@uniim.ru. www.rmjournal.ru

Основной целью журнала является аккумулирование научно-технических знаний в области метрологии. Приоритетная задача журнала состоит в создании открытой площадки для обмена информацией, отражающей результаты научных и прикладных исследований, которые связаны с вопросами разработки и внедрения эталонов единиц физических величин; стандартных образцов как средств передачи единицы величины, а также с вопросами разработки новых подходов создания и применения стандартных образцов. В журнале также публикуются исследования по изысканию и использованию физических и химических эффектов с целью создания новых и совершенствования существующих методов и средств измерений высшей точности; освещаются нормативные документы и международные работы, связанные со средствами измерений высшей точности и стандартными образцами.

#### ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

**Медведевских Сергей Викторович**  
канд. техн. наук, ФГУП «ВНИИМ им. Д. И. Менделеева», г. Санкт-Петербург, Россия

#### ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

**Окрепилов Михаил Владимирович**  
д-р техн. наук, доцент, ФГУП «ВНИИМ им. Д. И. Менделеева», г. Санкт-Петербург, Россия

#### РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

**Собина Егор Павлович**  
д-р техн. наук, УНИИМ – филиал ФГУП «ВНИИМ им. Д. И. Менделеева», г. Екатеринбург, Россия

**Кремлева Ольга Николаевна**  
УНИИМ – филиал ФГУП «ВНИИМ им. Д. И. Менделеева», г. Екатеринбург, Россия

Журнал издаётся с 2005 г., до 2020 г. издавался под названием «Стандартные образцы». Периодичность издания – 4 раза в год.

Журнал входит в список рекомендованных для публикации ВАК по группе специальностей: 2.2.4. Приборы и методы измерения (по видам измерений); 2.2.8. Методы и приборы контроля и диагностики материалов, изделий, веществ и природной среды; 2.2.10. Метрология и метрологическое обеспечение (технические науки); 2.2.12. Приборы, системы и изделия медицинского назначения. Входит в базу данных «Russian Science Citation Index», «Белый список». Электронные версии статей размещены на сайте журнала, Российской государственной библиотеки, Научной электронной библиотеки eLIBRARY.RU, электронной библиотеки «КиберЛенинка», Google Scholar, в базах данных Всероссийского института научной и технической информации Российской академии наук (ВИНИТИ РАН) и др.

Все права на наименование, авторские права на публикацию защищены. За достоверность информации, опубликованной в статьях и рекламных материалах, а также за то, что в материалах не содержится данных, не подлежащих открытой публикации, ответственность несут авторы и редакторы. Мнение редакции не всегда совпадает с точкой зрения авторов статей.

#### РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

**Катков Александр Сергеевич**  
д-р техн. наук, ФГУП «ВНИИМ им. Д. И. Менделеева», г. Санкт-Петербург, Россия

**Конопелько Леонид Алексеевич**  
д-р техн. наук, ФГУП «ВНИИМ им. Д. И. Менделеева», г. Санкт-Петербург, Россия

**Крылов Анатолий Иванович**  
д-р хим. наук, ФГУП «ВНИИМ им. Д. И. Менделеева», г. Санкт-Петербург, Россия

**Литвинов Борис Яковлевич**  
д-р техн. наук, ФГУП «ВНИИМ им. Д. И. Менделеева», г. Санкт-Петербург, Россия

**Осинцева Елена Валерьевна**  
канд. хим. наук, ООО «Югра-ПГС», г. Сургут, Россия

**Походун Анатолий Иванович**  
д-р техн. наук, ФГУП «ВНИИМ им. Д. И. Менделеева», г. Санкт-Петербург, Россия

**Слаев Валерий Абдуллович**  
д-р техн. наук, ФГУП «ВНИИМ им. Д. И. Менделеева», г. Санкт-Петербург, Россия

**Степановских Валерий Васильевич**  
канд. техн. наук, ЗАО «Институт стандартных образцов», г. Екатеринбург, Россия

**Сясько Владимир Александрович**  
д-р техн. наук, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский горный университет», г. Санкт-Петербург, Россия

**Чуновкина Анна Гурьевна**  
д-р техн. наук, ФГУП «ВНИИМ им. Д. И. Менделеева», г. Санкт-Петербург, Россия

**Шелехова Наталья Викторовна**  
д-р техн. наук, ВНИИПБТ – филиал ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии», Москва, Россия

**Щелчков Алексей Валентинович**  
канд. техн. наук, доцент, ВНИИР – филиал ФГУП «ВНИИМ им. Д. И. Менделеева», г. Казань, Россия

**Яковлев Анатолий Борисович**  
канд. техн. наук, доцент, ВНИИР – филиал ФГУП «ВНИИМ им. Д. И. Менделеева», г. Казань, Россия

#### ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

**Когновицкая Елена Андреевна**  
канд. физ.-мат. наук, ФГУП «ВНИИМ им. Д. И. Менделеева», г. Санкт-Петербург, Россия

#### ТЕХНИЧЕСКИЙ СЕКРЕТАРЬ

**Тараева Наталия Сергеевна**

#### КОРРЕКТОР

**Бортникова Алена Валерьевна**

#### ВЕРСТКА, ЦВЕТКОРРЕКЦИЯ

**Таскаев Владислав Васильевич**

Подписной индекс в электронном каталоге агентств «Пресса России» – Е 102263.

Перепечатка материалов полностью или частично, предпринимаемая в образовательных или исследовательских целях, возможна только со ссылкой на выходные данные журнала с обязательным указанием правообладателя и имен авторов статей. Материалы журнала доступны по лицензии Creative Commons "Attribution" («Атрибуция») 4.0 Всемирная. Знаком информационной продукции не маркируется.

Подписано в печать 25.03.2023.

Дата выхода в свет 31.03.2023.

Формат 60×90 1/8. Печать офсетная.

Бумага ВХИ. Усл. печ. л. 12.

Тираж 200 экз. Заказ № 16902.

Свободная цена.

Отпечатано в ООО Издательство и типография «Альфа Принт», 620049, Свердловская область, г. Екатеринбург, пер. Автоматики, д. 2  
Тел: (343) 222-00-34.

The publication is registered by Roskomnadzor.

Certificate of registration of the printed publication: PI No. FS 77-78423 dated May 29, 2020. Certificate of registration of the electronic publication: EI No. FS 77-79330 dated October 9, 2020. ISSN 2687-0886 (Print)

**FOUNDER:**

D.I. Mendeleev Institute for Metrology,  
19 Moskovsky ave., St. Petersburg, 190005, Russia

**EDITORIAL OFFICE & PUBLISHER**

UNIIM – Affiliated Branch of the D.I. Mendeleev Institute for Metrology,  
4 Krasnoarmeyskaya St., Yekaterinburg, 620075, Russia.  
Telephone, fax: +7 (343) 350-72-42, 350-60-68  
e-mail: uniim@uniim.ru. www.rmjournal.ru

The main purpose of the journal is the accumulation of scientific and technical knowledge in the field of metrology. The priority task of the journal is to create an open platform for the exchange of information reflecting the results of scientific and applied research related to the development and implementation of measurement standards, as well as new approaches in the field of creation and application of reference materials. The journal also publishes research on the discovery and use of physical and chemical effects in order to create new and improve existing methods and measuring instruments of the highest accuracy; normative documents and international works related to measuring instruments of the highest accuracy and reference materials are covered.

**EDITOR-IN-CHIEF****Sergey V. Medvedevskikh**

Cand. Sci. (Eng.), D.I. Mendeleev Institute for Metrology,  
Saint Petersburg, Russia

**DEPUTY CHIEF EDITOR****Mikhail V. Okrepilov**

Dr. Sci. (Eng.), D.I. Mendeleev Institute for Metrology,  
Saint Petersburg, Russia

**EDITORIAL TEAM****Egor P. Sobina**

Dr. Sci. (Eng.), UNIIM – Affiliated Branch of the D.I. Mendeleev Institute for Metrology, Yekaterinburg, Russia

**Olga N. Kremleva**

UNIIM – Affiliated Branch of the D.I. Mendeleev Institute for Metrology,  
Yekaterinburg, Russia

The journal has been published since 2005, until 2020 it was published under the name "Reference materials". The frequency of publication is 4 times a year.

The journal is included in the list recommended for publication by the Higher Attestation Commission for the group of specialties: 2.2.4. Devices and measurement technique (by type of measurement); 2.2.8. Methods and devices for monitoring and diagnosing of materials, products, substances and natural environment; 2.2.10. Metrology and metrological provision (technical sciences); 2.2.12. Devices, systems and products for medical purposes. The journal is included in the database of the Russian Science Citation Index, «White List». Electronic versions of the articles are posted on the website of the journal, the Russian State Library, the Scientific Electronic Library eLIBRARY.RU, the CyberLeninka electronic library, Google Scholar, the databases of the All-Russian Institute of Scientific and Technical Information of the Russian Academy of Sciences (VINITI RAS), etc.

All rights reserved. Authors and advertisers are responsible for the accuracy of the information published in articles and advertising materials, as well as for the fact that the materials do not contain data that are not subject to open publication. The opinion of the editors does not always coincide with the authors' view.

**EDITORIAL BOARD****Anna G. Chunovkina**

Dr. Sci. (Eng.), D.I. Mendeleev Institute for Metrology,  
Saint Petersburg, Russia

**Aleksandr S. Katkov**

Dr. Sci. (Eng.), D.I. Mendeleev Institute for Metrology,  
Saint Petersburg, Russia

**Leonid A. Konopelko**

Dr. Sci. (Eng.), D.I. Mendeleev Institute for Metrology,  
Saint Petersburg, Russia

**Anatoliy I. Krylov**

Dr. Sci. (Chem.), D.I. Mendeleev Institute for Metrology,  
Saint Petersburg, Russia

**Boris Ya. Litvinov**

Dr. Sci. (Eng.), D.I. Mendeleev Institute for Metrology,  
Saint Petersburg, Russia

**Elena V. Osintseva**

Cand. Sci. (Chem.), Yugra-PGS, Surgut, Russia

**Anatoliy I. Pokhodun**

Dr. Sci. (Eng.), D.I. Mendeleev Institute for Metrology,  
Saint Petersburg, Russia

**Valeriy A. Slayev**

Dr. Sci. (Eng.), D.I. Mendeleev Institute for Metrology,  
Saint Petersburg, Russia

**Valeriy V. Stepanovskikh**

Cand. Sci. (Eng.), Institute for Reference Materials,  
Yekaterinburg, Russia

**Vladimir A. Syasko**

Dr. Sci. (Eng.), Saint-Petersburg Mining University,  
Saint Petersburg, Russia

**Natalya V. Shelekhova**

Dr. Sci. (Eng.), Russian Scientific Research Institute of Food Biotechnology,  
Moscow, Russia

**Aleksei V. Shchelchikov**

Dr. Sci. (Eng.), assistant professor, VNIIR – Affiliated Branch of the  
D.I. Mendeleev Institute for Metrology, Kazan, Russia

**Anatoly B. Yakovlev**

Cand. Sci. (Eng.), assistant professor, VNIIR – Affiliated Branch of the  
D.I. Mendeleev Institute for Metrology, Kazan, Russia

**EXECUTIVE SECRETARY****Elena A. Kognovitskaya**

Cand. Sci. (Phys.-Math.), D.I. Mendeleev Institute for Metrology,  
Saint Petersburg, Russia

**TECHNICAL SECRETARY****Natalia S. Taraeva**

UNIIM – Affiliated Branch of the D.I. Mendeleev Institute for Metrology,  
Yekaterinburg, Russia

**PROOF-READER****Alena V. Bortnikova****LAYOUT, COLOUR CORRECTION****Vladislav V. Taskaev**

Subscription index in the electronic catalog of agencies «Pressa Rossii» – E 102263. Reprinting of materials in whole or in part for educational or research purposes is possible only with reference to the journal's imprint with the obligatory indication of the copyright holder and the authors' names.

Signed for printing: 25.03.2023.

Date of publication: 31.03.2023.

Sheet size 60×90 1/8. Offset printing.

Royal paper. Conventional printed sheets 12.

Number of copies 200. Order No 16902.

The journal is not marked with the sign of information products.

Printed by LLC Publishing and Printing House «Alfa Print»  
2 Avtomatiki ave., Yekaterinburg, 620049, Russia



## СТАНДАРТНЫЕ ОБРАЗЦЫ

М. С. Вонский, А. Л. Рунов,  
Т. С. Горячая, А. М. Кольцова,  
Е. В. Курчакова, В. Д. Назаров,  
С. В. Лапин, А. В. Мазинг,  
В. Л. Эмануэль

**5** Молекулярная диагностика онкологических заболеваний: перспективы разработки стандартного образца содержания гена *HER2*

А. Ю. Гуляева, А. Ю. Хрущев,  
С. В. Колячкина, В. Б. Муравьева,  
С. В. Антонова

**19** Стандартный образец тилозина тартрата

А. П. Шипицын,  
А. М. Непомилуев, А. Е. Тюрнина

**35** Стандартные образцы температуры фазовых переходов (температуры Кюри) на основе алюмели, никеля и силицида железа

## СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ АНАЛИЗА ВЕЩЕСТВ И МАТЕРИАЛОВ

Т. К. Рязанова, В. А. Куркин

**46** Вопросы использования стандартных образцов при анализе лекарственного растительного сырья и лекарственных растительных препаратов

О. С. Агафонов, С. М. Прудников

**61** Определение масличности семян подсолнечника по натуральным образцам подсолнечного масла: на примере градуировки импульсного ЯМР-анализатора

## РЕЕСТР УТВЕРЖДЕННЫХ ТИПОВ СТАНДАРТНЫХ ОБРАЗЦОВ, ПРЕДСТАВЛЕННЫХ В ФЕДЕРАЛЬНОМ ИНФОРМАЦИОННОМ ФОНДЕ

В. В. Сулова

**73** Сведения о новых типах стандартных образцов

В. В. Сулова

**80** Сведения о стандартных образцах утвержденных типов, в которые были внесены изменения в части срока действия утвержденного типа стандартного образца



## REFERENCE MATERIALS

M. S. Vonsky, A. L. Runov,  
T. S. Gorjachaya, A. M. Koltsova,  
E. V. Kurchakova, V. D. Nazarov,  
S. V. Lapin, A. V. Mazing,  
V. L. Emanuel **5** **Molecular Diagnosis of Oncological Cancer: Prospects for the Development of a Reference Material for the Content of the *HER2* Gene**

A. Yu. Gulyaeva, A. Y. Khrushchev,  
S. V. Kolyachkina, V. B. Muravieva,  
S. V. Antonova **19** **Certified Reference Material of Tylosin Tartrate**

A. P. Shipitsyn, A. M. Nepomiluev,  
A. E. Tyurnina **35** **Reference Materials for the Phase Transition Temperatures (Curie Temperature) Based on Alumel, Nickel and Iron Silicide**

## MODERN METHODS OF ANALYZING SUBSTANCES AND MATERIALS

T. K. Ryazanova, V. A. Kurkin **46** **The Use of Reference Materials in the Analysis of Medicinal Plant Raw Materials and Herbal Medicinal Products**

O. S. Agafonov, S. M. Prudnikov **61** **Determination of the Oil Content of Sunflower Seeds Using Natural Samples of Sunflower Oil: on the Example of the Calibration of a Pulsed NMR Analyzer**

## ASPECTS OF MAINTAINING THE STATE REGISTER OF TYPE APPROVED REFERENCE MATERIALS

V. V. Suslova **73** **Data on new Reference Materials Approved**

V. V. Suslova **80** **Data on Type Approved Reference Materials the Validity Period of Which Has Been Extended**



## СТАНДАРТНЫЕ ОБРАЗЦЫ

Научная статья

УДК 57.088.1 / 577.113.5 / 681.2.082

<https://doi.org/10.20915/2077-1177-2023-19-2-5-17>



# Молекулярная диагностика онкологических заболеваний: перспективы разработки стандартного образца содержания гена *HER2*

М. С. Вонский<sup>а</sup>  , А. Л. Рунов<sup>а</sup> , Т. С. Горячая<sup>а, б</sup> , А. М. Кольцова<sup>б</sup> , Е. В. Курчакова<sup>а</sup> ,  
В. Д. Назаров<sup>в</sup> , С. В. Лапин<sup>в</sup> , А. В. Мазинг<sup>в</sup> , В. Л. Эмануэль<sup>в</sup> 

<sup>а</sup> ФГУП «Всероссийский научно-исследовательский институт метрологии им. Д. И. Менделеева», г. Санкт-Петербург, Россия,  
 [m.s.vonsky@vniim.ru](mailto:m.s.vonsky@vniim.ru)

<sup>б</sup> ФГБУН «Институт цитологии» Российской академии наук, г. Санкт-Петербург, Россия

<sup>в</sup> ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Научно-методический центр Минздрава России по молекулярной  
медицине, г. Санкт-Петербург, Россия

**Аннотация:** Онкологические заболевания являются основной причиной смертности в мире. Развитие онкопатологий тесно связано с различными изменениями генетического материала, возникающими в злокачественно трансформированных клетках. Принятие медицинских решений требует четкой дифференциации нормальных и патологических показателей, являющихся в том числе результатами применения количественных методов в лабораторной медицине. Исследования ДНК, выделенной из биологического материала пациента, выявление и измерения содержания последовательностей нуклеотидов, выступающих в роли биомаркеров онкопатологий, позволяют решать задачи определения генетических предпосылок развития рака, его диагностики на ранней стадии, определения стратегии лечения, его мониторинга, подтверждения излечения пациента.

Целью данного исследования является выработка основных подходов к созданию стандартных образцов (СО) ДНК для метрологического обеспечения молекулярной диагностики онкопатологий на примере СО содержания последовательности гена *HER2* в составе генома человека, значение величины «число копий последовательности ДНК» которого метрологически прослеживается к естественной единице SI «один».

В ходе исследования разработана методика выполнения измерений копийности (числа копий последовательности гена на геном) гена *HER2*, основанная на применении метода цифровой ПЦР (цПЦР). Показана сходимость результатов измерений для разработанной авторами методики и результатов, полученных с использованием коммерческого набора, использующего метод MLPA на образцах биологического материала человека.

Охарактеризованы пять постоянных клеточных линий из ЦКП «Коллекция культур клеток позвоночных» по отношению числа копий последовательностей гена *HER2* и генов *CEP17* и *RPPH1*. Выявлена клеточная линия с повышенной копийностью гена *HER2*. Полученные результаты будут использованы при создании СО отношения числа копий последовательностей гена *HER2* и генов *RPPH1* и *CEP17*. Создание матричных СО ДНК на основе культур клеток человека, аттестованных с применением цПЦР, позволит передавать единицу величины числа копий последовательности ДНК калибраторам, входящим в состав медицинских изделий, обеспечивая тем самым требуемую достоверность и сопоставимость результатов измерений в лабораторной диагностике онкопатологий, а также возможность калибровки рутинных методик ДНК-диагностики и внутрилабораторного контроля качества.

**Ключевые слова:** стандартные образцы, онкодиагностика, лабораторная медицина, последовательность нуклеотидов, число копий последовательности

**Используемые сокращения:** EGFR – эпидермальный фактор роста; ISH – метод гибридизация in situ; IS WHO – международные стандарты ВОЗ; MALDI-TOF – времяпролетный масс-спектрометрический анализ с применением матричной лазерной десорбции/ионизации; MLPA – мультиплексная лигаза-зависимая амплификация зондов; SI – международная система единиц физических величин; NGS – массовый параллельный секвенс; ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения; ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота; МБМВ – Международное бюро мер и весов; НМИ – национальный метрологический институт; ПЦР – полимеразная цепная реакция; кПЦР – количественная полимеразная цепная реакция; цПЦР – цифровая полимеразная цепная реакция; цкПЦР – цифровая капельная полимеразная цепная реакция; РГНА КККВ – Рабочая группа по анализу нуклеиновых кислот Консультативного комитета по количеству вещества: метрология в химии и биологии; РНК – рибонуклеиновая кислота; СО – стандартный образец; ЦКП – центр коллективного пользования.

**Ссылка при цитировании:** Молекулярная диагностика онкологических заболеваний: перспективы разработки стандартного образца содержания гена *HER2* / М. С. Вонский [и др.] // Эталоны. Стандартные образцы. 2023. Т. 19, № 2. С. 5–17. <https://doi.org/10.20915/2077-1177-2023-19-2-5-17>

Статья поступила в редакцию 30.12.2022; одобрена после рецензирования 05.03.2023; принята к публикации 25.03.2023.

## REFERENCE MATERIALS

Research Article

# Molecular Diagnostics of Oncological Disease: Prospects for the Development of a Reference Material for the *HER2* gene Content

Maxim S. Vonsky<sup>a</sup>  , Andrei L. Runov<sup>a</sup> , Tatjana S. Gorjachaya<sup>a, b</sup> , Anna M. Koltsova<sup>b</sup> ,  
Elena V. Kurchakova<sup>a</sup> , Vladimir D. Nazarov<sup>c</sup> , Sergey V. Lapin<sup>c</sup> , Alexandra V. Mazing<sup>c</sup> ,  
Vladimir L. Emanuel<sup>c</sup> 

<sup>a</sup>D. I. Mendeleev Institute for Metrology, St. Petersburg, Russia,  
 m. s.vonsky@vniim.ru

<sup>b</sup>Institute of Cytology of the Russian Academy of Sciences, St. Petersburg, Russia

<sup>c</sup>Pavlov First Saint Petersburg State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation,  
Scientific and Methodological Center for the Russian Health Ministry on Molecular Medicine, St. Petersburg, Russia

**Abstract:** Cancer is the leading cause of death in the world. The development of oncopathology is closely related to various changes in the genetic material that occur in malignantly transformed cells. Medical decision-making requires a clear differentiation between normal and pathological indicators, which are, among other things, the results of application of quantitative methods in laboratory medicine. Studies of DNA isolated from a patient's biological material, identification and measurement of the content of nucleotide sequences acting as oncopathology biomarkers allow to solve the problems of determining the genetic prerequisites for cancer, its early diagnosis, determining the treatment strategy, monitoring, and confirming the patient's cure.

The purpose of this research is to develop the main approaches to the design of DNA reference materials (RMs) for metrological support of molecular diagnostics of oncopathology through the example of the RM for the *HER2* gene sequence content in the human genome, with the value of «the number of copies of the DNA sequence» which is metrologically traceable to the natural SI unit «one».

In the course of the research, a technique for measuring the *HER2* gene amplification (the number of copies of the gene sequence per genome) was developed based on the use of the digital PCR method (dPCR). Comparability of measurement results for the method developed by the authors, and the results obtained using a commercial kit by the MLPA method on samples of human biological material is shown.

Five permanent cell lines obtained from the CUC «Vertebrate Cell Culture Collection» were characterized in relation to the copy number ratios of *HER2* gene sequence and *CEP17* and *RPPH1* genes sequences. A cell line with the *HER2* gene amplification was identified. The results obtained will be used to create the RM for the copy number ratio of the *HER2* gene sequences and the *RPPH1* and *CEP17* gene sequences. Creation of matrix DNA RMs based on human cell cultures certified using dPCR will allow transferring the unit of copy numbers of the DNA sequence to calibrators included in medical devices, thereby ensuring the required reliability and comparability of measurement results in the laboratory diagnostics of onco-pathology, as well as the possibility of calibrating routine methods of DNA diagnostics and intralaboratory quality control.

**Keywords:** reference materials, cancer diagnostics, laboratory medicine, nucleotide sequence, sequence copy number

**Abbreviations used in the article:** EGFR – epidermal growth factor receptor; ISH – in situ hybridization; IS WHO – WHO international standards; MALDI-TOF MS – matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry; MLPA – multiplex ligation-dependent probe amplification; SI – International System of units; NGS – next-generation sequencing; WHO – World Health Organization; DNA – deoxyribonucleic acid; BIPM – International Bureau of Weights and Measures; NMI – national metrological institute; PCR – polymerase chain reaction; qPCR – quantitative polymerase chain reaction; dPCR – digital polymerase chain reaction; ddPCR – droplet digital polymerase chain reaction; NAWG CCQM – Nucleic Acid Analysis Working Group of the Consultative Committee for Amount of Substance: Metrology in Chemistry and Biology; RNA – ribonucleic acid; RM – reference material; CUC – Common Use Center.

**For citation:** Vonsky M. S., Runov A. L., Gorjachaya T. S., Koltsova A. M., Kurchakova E. V., Nazarov V. D. et al. Molecular diagnostics of oncological disease: prospects for the development of a reference material for the *HER2* gene content. *Measurement Standards. Reference Materials*. 2023;19(2):5–17. <https://doi.org/10.20915/2077-1177-2023-19-2-5-17>

The article was submitted 30.12.2022; approved after reviewing 05.03.2023; accepted for publication 25.03.2023.

## Введение

Онкологические заболевания являются ведущей причиной смертности в мире. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), онкологические заболевания отвечают за 16% от всех смертей [1]. Национальный институт онкологии (National Cancer Institute, США) определяет рак как группу заболеваний, характеризующихся неконтролируемым ростом и распространением аномальных клеток. Возникновение рака всегда связано с генетической трансформацией – комплексным изменением, реализуемым на разных уровнях организации генетического аппарата злокачественно трансформированных клеток [2]. К числу таких изменений относят различные мутации, нарушающие первичную структуру ДНК, в том числе – сопровождаемые изменениями числа копий последовательности гена в составе генома (копийности) и активности генов. Действительно, для опухолевой клеточной трансформации характерны такие проявления, как активация/гиперэкспрессия онкогенов, стимулирующих опухолевый рост, и инактивация/подавление экспрессии антионкогенов – генов-супрессоров опухолевого роста, количественные характеристики которых могут быть полностью охарактеризованы в рамках биоаналитических измерений.

Описанные изменения включают характеристики номинальных свойств – последовательностей нуклеотидов и величин – числа копий определенных последовательностей нуклеотидов, или отношения числа копий последовательностей нуклеотидов.

Выделяют группу генов, мутации в которых определяют наследственную предрасположенность к развитию опухолей. Риск возникновения новообразования у лиц – носителей таких мутаций значительно повышен. Так, рак груди выявляют приблизительно у 13% женщин в течение всей продолжительности жизни. У женщин – носителей мутантного варианта гена *BRCA1* или *BRCA2* (*BRCA1/2*) к возрасту 70–80 лет рак груди выявляют у 55–72% и 45–69% соответственно [3–5]. При этом у носителей мутантных вариантов генов *BRCA1/2* также повышены риски образований опухоли предстательной железы (до 22,9% – для мужчин), желудка (до 3,5% – в популяции), поджелудочной железы (до 3% – в популяции) [6].

Изучение мутаций, их роли в этиологии и патогенезе опухолей обеспечило все возрастающее применение молекулярно-генетических исследований в целях диагностики, профилактики и лечения злокачественных новообразований [7]. Идентификация генетических

нарушений является необходимым элементом применения новых противоопухолевых препаратов, направлено воздействующих на конкретные молекулярные механизмы, лежащие в основе возникновения и развития опухолей. Подобные генетические нарушения, выявляемые при анализе последовательностей нуклеотидов, выступают в качестве биомаркеров, характеризующих «молекулярный портрет» опухоли и обеспечивающих возможность принятия персонализированных клинических решений при выборе терапии. Так, выявление определенных мутаций гена эпидермального фактора роста (*EGFR*) у больных немелкоклеточным раком легких позволяет выделить пациентов, которым показана терапия ингибиторами тирозинкиназы [8]; идентификация мутаций гена *KRAS* необходима для индивидуализации лечения антителами при колоректальном раке [9].

Анализ генетических биомаркеров в молекулярной диагностике выполняют с применением целого ряда методов, включая полимеразную цепную реакцию (ПЦР) с детекцией по конечной точке, ПЦР в реальном времени (ПЦР-РВ), количественную ПЦР (кПЦР), цифровую ПЦР (цПЦР), гибридизацию *in situ* (ISH), мультиплексную зависимую от лигирования амплификацию зондов (MLPA), времяпролетный масс-спектрометрический анализ с применением матричной лазерной десорбции/ионизации (MALDI-TOF), направленное определение последовательности ДНК (секвенирование по Сэнгеру), массовый параллельный сиквенс (NGS). Вследствие этого задача обеспечения достоверности и сопоставимости результатов измерений, выполняемых в разных лабораториях с применением различных методов молекулярной диагностики, особенно актуальна.

Важнейшим инструментом обеспечения сопоставимости и достоверности результатов измерений в лабораторной медицине является метрологическая прослеживаемость. При этом в области молекулярной диагностики основным средством обеспечения прослеживаемости являются стандартные образцы (СО) нуклеиновых кислот, ДНК и РНК, аттестованные по таким характеристикам, как последовательность нуклеотидов, концентрация копий последовательности или отношение числа копий последовательностей.

В настоящее время для передачи единиц величин калибраторам, входящих в наборы реагентов для молекулярной диагностики генетических онкомаркеров, на международном уровне производится ограниченное число стандартных образцов. Так, два СО, в том числе один сертифицированный СО, производит Национальный институт стандартов и технологий (NIST, США) и пять СО в ранге международных стандартов Всемирной

организации здравоохранения (IS WHO) производит Национальный институт биологических стандартов и контролей (NIBSC, Великобритания). Все перечисленные СО NIST SRM 2373 [10] и RM 8366 [11], IS WHO NIBSC09/138, 16/120, 16/250, 18/118 и 18/130 используют для передачи единиц величины отношения числа копий последовательностей ДНК. При том что в диагностике онкопатологий используют около 300 генетических биомаркеров, очевидна необходимость обеспечения метрологической прослеживаемости результатов выполняемых измерений к единице величины SI – числу копий последовательности ДНК.

Стоит отметить, что обеспечение единства измерений, выполняемых в молекулярной диагностике онкопатологий, является одной из приоритетных задач РГНА КККВ МБМВ [12]. Например, в пилотных сличениях CCQM-P184<sup>1</sup> исследованы измерительные возможности, обеспечивающие идентификацию мутаций в составе последовательностей генов *BRAF* и *EGFR*, и измерения отношения числа копий последовательностей, содержащих мутацию, к общему числу копий последовательностей этих генов. Результаты сличений подтвердили, что применение метода цПЦР обеспечивает получение достоверных, прослеживаемых к SI результатов измерений содержания генетических биомаркеров онкопатологий.

Рак молочной железы является одной из наиболее распространенных злокачественных патологий у женщин во всем мире [13]. При этом около 20–30% инвазивных раков груди характеризуются увеличением числа копий последовательности гена рецептора эпидермального фактора роста тип 2 *ERBB2* (*HER2*) на геном (или увеличением копийности гена). Данные типы опухолей являются наиболее агрессивными и требуют особых подходов для лечения [14, 15]. Сам ген *HER2* является протоонкогеном, увеличение копийности которого приводит к повышенному уровню экспрессии, что, в свою очередь, ведет к запуску сигнального каскада роста и агрессивному метастазированию злокачественной опухоли [16]. Измерения числа копий последовательности гена *HER2* на геном являются необходимыми для определения правильной терапии, выбора соответствующих препаратов и прогнозирования исхода заболевания.

Критическое значение измерений числа копий последовательности гена *HER2* было отмечено МБМВ: в 2021 г.

<sup>1</sup> CCQM-P184 Copy number concentration and fractional abundance of a mutation (SNV: EGFR or INDEL: BRAF) mixed with wild-type DNA. Координатор сличений: National Measurement Institute и LGC Standards, Великобритания. <http://bit.ly/3WpXrr3>

КККВ было принято решение о проведении РГНА ключевых сличений ССQM-K176, направленных на подтверждение возможностей национальных метрологических институтов (НМИ) в области измерений отношения числа копий последовательностей гена *HER2* и генов *RPPH1*, *CEP17*, считааемых однокопийными.

Актуальность данного исследования обусловлена тем, что для выявления повышенной копийности гена *HER2* в рутинной диагностике часто используют методы ISH, которые позволяют с высокой чувствительностью и специфичностью установить наличие хромосомных перестроек, однако, по сути, являются субъективными экспертными методами, показатели точности которых не охарактеризованы. Применяемые в лабораторной диагностике тест-системы часто используют для сравнения в качестве однокопийного гены, число копий которых на геном может изменяться [17]. Для более точного измерения отношения числа копий последовательностей генов в рутинной лабораторной диагностике используется метод кПЦР – относительный метод, требующий использования калибраторов. Таким образом, необходимо обеспечить сопоставимость результатов измерений, выполненных в разных лабораториях с применением различных методов молекулярной диагностики.

Предназначенные для обеспечения прослеживаемости СО должны быть представлены не только как чистые препараты ДНК, но и как матричные образцы. Важное значение имеет обеспечение коммутативности матрицы СО с матрицей исследуемого биологического материала человека, с учетом особенностей его подготовки – таких, как фиксации, обезвоживания и др.

Создание подобных СО требует развития соответствующих измерительных возможностей, что является одной из приоритетных задач РГНА КККВ МБМВ. В пилотных и ключевых сличениях были исследованы и подтверждены измерительные возможности, обеспечивающие идентификацию мутаций и измерения доли числа копий соответствующих последовательностей, продемонстрировано, что применение метода цПЦР обеспечивает получение достоверных, прослеживаемых к SI результатов измерений содержания генетических биомаркеров онкопатологий.

Целью данного исследования является выработка основных подходов к созданию прослеживаемых к единице величины SI – «числу копий последовательности ДНК» – СО ДНК для метрологического обеспечения молекулярной диагностики онкопатологий, на примере гена *HER2* как биомаркера агрессивности рака груди.

В задачи исследования входит: расчет праймеров и зондов, обеспечивающих амплификацию

специфических последовательностей генов *HER2*, *RPPH1* и *CEP17*, выделение ДНК из биологического материала, отработка режима цифровой капельной ПЦР (цкПЦР) и выполнение измерений концентрации копий последовательностей исследуемых генов, анализ сопоставимости результатов измерений, полученных с применением цкПЦР и рутинного метода MLPA, установление копийности последовательности гена *HER2* в культурах клеток опухолей молочной железы и определение возможности создания СО, аттестованного по отношению числа копий последовательностей гена *HER2* и генов *RPPH1* и *CEP17*.

### Материалы и методы

В работе использованы клеточные культуры, полученные из Центра коллективного пользования (ЦКП) «Коллекция культур клеток позвоночных» ФГБУН «Институт цитологии РАН» – HeLa S3 эпителиоидная карцинома шейки матки, сублиния HeLa [18] и пять культур, полученных из опухолей молочной железы, которые могли содержать повышенное число копий гена *HER2* на геном. Культивирование проводили в соответствии с паспортом на культуру, сроки культивирования не превышали уровней 4–6 пассажей. Перед выделением ДНК клеточный биоматериал был проверен на присутствие микоплазм цитохимическим методом в соответствии с требованиями ОФС.1.7.2.0031.15 Фармакопеи РФ. В работе также были использованы фиксированные в формалине парафинизированные образцы биологического материала 12 пациенток с диагнозом рак молочной железы, проходивших лечение в клинике Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. И. П. Павлова, у которых было получено добровольное информированное согласие.

Во всех образцах биологического материала человека до выделения ДНК была проведена оценка объема материала злокачественного образования: ткань, относящаяся к опухоли, составляла не менее 70% от общего объема ткани. Выделение ДНК из ткани проводили с использованием набора ExtractDNA FFPE (ЗАО «Евроген», Россия) в соответствии с инструкцией производителя. Исследование копийности гена *HER2* выполняли методом MLPA с использованием наборов SALSA MLPA Probemix P078 Breast tumor (MRC-Holland, Голландия) в соответствии с инструкцией производителя.

Для исследований методом цПЦР ДНК выделяли из культур клеток с помощью коммерческого набора DNeasy Blood & Tissue Kit (QIAGEN, Германия) в строгом соответствии с рекомендациями производителя. Чистоту и концентрацию выделенной ДНК оценивали спектрофотометрически на приборе BioSpec-nano (Shimadzu,

Япония). ДНК после выделения и очистки хранили при  $-70^{\circ}\text{C}$ , избегая многократного размораживания. Отношения числа копий последовательности гена *HER2* к числу копий последовательности считаемого однокопийным гена в составе генома человека рассчитывали, используя результаты измерений, полученных методом цПЦР. Измерения выполняли с использованием разработанного нами экспериментального образца измерительной установки ЭОУ ДНК, реализующего метод цифровой капельной ПЦР (цКПЦР), откалиброванного с использованием С0 концентрации копий ДНК человека (SRM 2372a, NIST, США) [19, 20].

Праймеры и зонды для амплификации в цПЦР были рассчитаны с использованием сетевого ресурса PrimerQuest© Tool (Integrated DNA Technology, США). Последовательности праймеров и зондов с указанием размера амплифицируемых последовательностей (ампликонов) представлены в табл. 1. Синтез праймеров и зондов был выполнен НПФ «Синтол» (Москва, Россия). Для проведения цКПЦР использовали смеси ddPCR mastermix for probes (Bio-Rad Laboratories, США). Реакции цКПЦР проводили в следующих условиях:

предварительная денатурация/активация фермента  $95^{\circ}\text{C}$  – 10 минут, далее 60 циклов ( $94^{\circ}\text{C}$  – 30 сек.,  $57^{\circ}\text{C}$  – 60 сек.), финальная стабилизация  $98^{\circ}\text{C}$  – 10 минут. Анализ результатов цКПЦР проводили с использованием программного обеспечения QuantaSoft 1.7.4 (Bio-Rad Laboratories, США) в автоматическом и ручном режимах.

Оптимизацию условий амплификации проводили с использованием очищенной ДНК, выделенной из культуры клеток опухоли шейки матки линии HeLa S3. Данная культура является одним из самых распространенных и хорошо изученных модельных объектов в клеточной биологии, выбор ее был обусловлен присутствием в составе генома интересующего нас набора генов. Распределение продуктов цКПЦР по интенсивности флуоресцентного сигнала для последовательностей в составе экзона 4 гена *HER2* и гена *RPPH1* проиллюстрировано на рис. 1 (*HER2* экзон 4 – рис. 1а, *RPPH* – рис. 1б).

### Результаты и обсуждение

Разработанная нами методика выполнения измерений копийности (числа копий последовательности гена на геном) гена *HER2*, основанная на применении

Таблица 1. Праймеры и зонды для амплификации последовательностей в составе генов *HER2*, *RPPH1* и *CEP17*

Table 1. Primers and probes for amplification of *HER2*, *RPPH1* and *CEP17* gene sequences

Ген / последовательность	Последовательность нуклеотидов праймеров / зонда	Размер ампликона, (пар нуклеотидов)
<i>HER2</i> -EXON4 NC_000017.11: 39694639–39695571	5' –GGTGGCAAAGCAAAGCTATATTC–3' 5' –CGTTTGTCTCCTGGCCATTCTA–3' 5' –HEX–ACATGCAAAGCTACTCCCTGAGCA–BHQ1–3'	102
<i>HER2</i> -EXON16 NC_000017.11: 39715445–39716387	5' –CCTCTTGGCATGGCTTCTC–3' 5' –TGTAGGGAGAGGAAGAGTTCTG–3' 5' –HEX–AAGGATGCCAAGGCAGGTAGGAC–BHQ1–3'	96
<i>HER2</i> -EXON24 NC_000017.11: 39724733–39725827	5' –ATGAGCTACCTGGAGGATGT–3' 5' –CCAGCCCCGAAGTCTGTAATTT–3' 5' –HEX– TTGGGACTCTTGACCAGCACGTTT–BHQ1–3'	103
<i>RPPH1</i> NC_000014.9: 20343050–20343764	5' –CGGAGCTTGAACAGACTCA–3' 5' –GGAGAGTAGTCTGAATTGGGTTATG–3' 5' –FAM–CCTCACCTCAGCCATTGAACTCAC–BHQ1–3'	97
<i>CEP17</i> NC_000017.11: 26981721–26983000	5' –AAAGCCACAGGTAAGAAGTAGG–3' 5' –CTAGATCACGGCAGCAAGAG–3' 5' –FAM–CTATTGCAGCACGTGGCACATGG–BHQ1–3'	97

метода цифровой ПЦР (цПЦР), была апробирована при проведении измерений в рамках ключевых сличений ССQM-K176, отчет по которым находится на этапе подготовки. Подтверждением правильности выбора системы праймеров/зондов служило совпадение результатов измерений числа копий последовательностей, относящихся к разным экзонам в составе гена *HER2*. Анализ результатов сличений подтвердил применимость разработанной методики для выполнения измерений вариации числа копий последовательностей гена *HER2* с использованием отношения числа копий последовательностей гена *HER2* и генов *CEP17* и *RPPH1*. Относительная стандартная неопределенность для выполняемых по разработанной методике измерений не превышала 6%, а максимальная расширенная неопределенность составляет 12% ( $k = 2$ ).

В настоящей работе сопоставлены результаты измерений копийности гена *HER2* в биологическом материале пациентов, полученные с использованием апробированной нами в рамках международных ключевых сличений методики и применяющейся в клинической практике методики, основанной на MLPA [21]. Результаты измерений, полученные с использованием цПЦР и MLPA, представлены в табл. 2. С учетом того что число копий последовательности является исчисляемой величиной, значение которой, в соответствии с брошюрой «Международная система единиц (SI)» МБМВ, выражается с использованием единицы «один», являющейся нейтральным элементом любой системы единиц, отношение

таких величин выражается как безразмерная величина или просто число. Видно, что во всех случаях отношения числа копий последовательностей гена *HER2* и гена *CEP17* для двух методик находятся в хорошем соответствии (значения, полученные с использованием MLPA, лежат в интервале 12% расширенной неопределенности значений, полученных с использованием цПЦР). При этом нами показано, что отношение числа копий последовательностей гена *HER2* и гена *RPPH1*, лежащего на другой хромосоме, в четырех из двенадцати случаев отличается от такового к числу копий последовательности гена *CEP17*, лежащего на той же хромосоме 17 (пациенты № 1, 4, 6 и 11). Этот результат подтверждает литературные данные о геномных перестройках, в том числе увеличении числа копий протяженных участков хромосом в процессе злокачественной трансформации при раке груди [22]. Показанная сходимости результатов, полученных методами цПЦР и MLPA, а также более широкий диапазон отношений числа копий последовательностей гена *HER2* и однокопийных генов *RPPH1* и *CEP17* демонстрирует возможности применения метода цПЦР для аттестации СО отношения числа копий последовательностей генов. Такие СО будут предназначены, в первую очередь, для передачи единицы величины калибраторам, входящим в состав медицинских изделий для молекулярно-генетической диагностики *in vitro*, но также могут применяться в клинической практике для калибровки рутинных методик и для внутрилабораторного контроля качества.

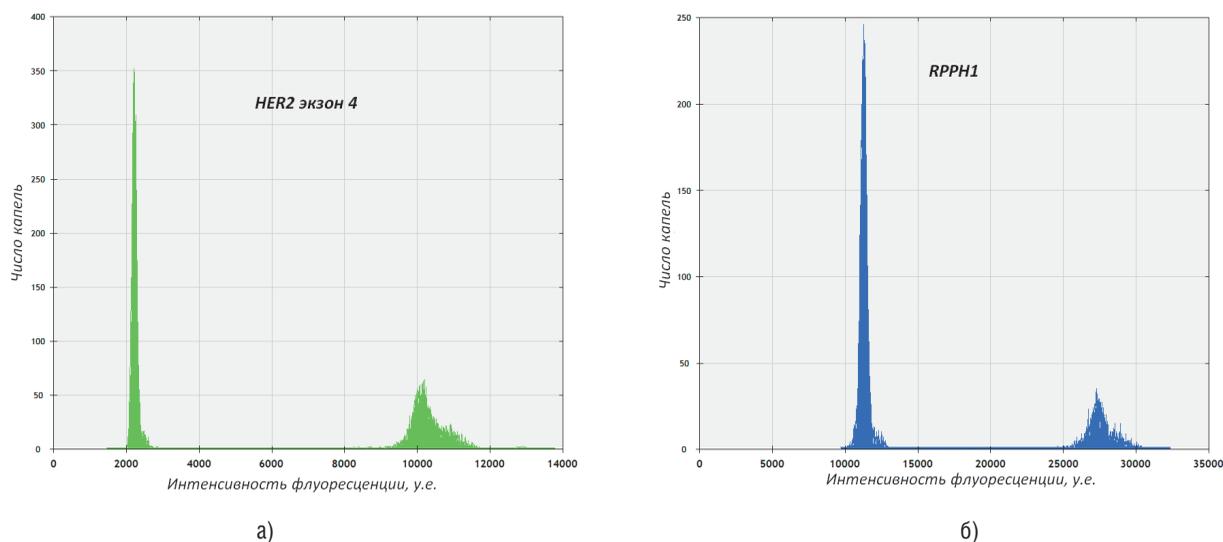


Рис. 1. Распределение продуктов цПЦР по интенсивности флуоресцентного сигнала для: а) последовательностей в составе экзона 4 гена *HER2*; б) последовательностей в составе гена *RPPH1*

Fig. 1. Distribution of ddPCR products by fluorescent signal intensity for: sequence within exon 4 of the *HER2* gene; б) sequence within the *RPPH1* gene

Разработка стандартных образцов, аттестованных по содержанию последовательностей ДНК – биомаркеров онкопатологий, часто требует решения проблемы получения возобновляемого биологического материала. Возможным решением этой проблемы является использование культивируемых *in vitro* линий клеток, генетический материал которых содержит необходимые мутации. В рамках исследования возможности создания СО отношения числа копий последовательностей гена *HER2* к однокопийным генам *RPPH1* и *CEP17* был проведен анализ пяти линий клеточных культур опухолей молочной железы. После наращивания культур клеток *in vitro* геномная ДНК была выделена и очищена, как было указано выше. С использованием цПЦР было измерено отношение числа копий последовательностей гена *HER2* и генов *RPPH1* и *CEP17*. Результаты измерений показали, что исследованные культуры клеток различаются по содержанию числа копий последовательностей гена *HER2*: для трех культур число копий последовательности гена *HER2* осталось в норме, для одной культуры обнаружено снижение числа копий последовательности гена *HER2* в два раза и для одной культуры – значительное увеличение этого показателя. В последнем случае отношения числа копий последовательностей гена *HER2* и генов *RPPH1* и *CEP17* достоверно различаются ( $12,5 \pm 1,5$  и  $8,5 \pm 1,0$  соответственно), что свидетельствует о том, что в данной клеточной культуре произошла не только мультипликация фрагмента хромосомы 17, на котором локализован ген *HER2*, но и хромосомы 14, содержащей ген *RPPH1*.

Полученные нами на примере измерений числа копий последовательности гена *HER2* результаты отчетливо демонстрируют возможности использования постоянных культур клеток как источника воспроизводимого биоматериала для производства СО, предназначенных для применения в области молекулярной ДНК-диагностики онкологических заболеваний.

## Заключение

В ходе исследования предложен и апробирован подход к созданию СО для метрологического обеспечения молекулярной диагностики онкопатологий на основе применения постоянных клеточных культур. Разработана методика выполнения измерений вариации числа копий гена *HER2* на основе метода цПЦР. Показана сходимость результатов измерений для разработанной авторами методики и коммерческой тест-системы SALSA MLPA Probeset P078 Breast tumor (MRC-Holland, Голландия) на 12 образцах биологического материала пациенток с диагнозом рак молочной железы. Применение цПЦР позволило получать результаты в более широком, по сравнению с MLPA, диапазоне значений копийности гена *HER2*, что может быть полезно для принятия клинических решений. Показано, что выполнение дополнительных измерений отношения числа копий последовательностей генов *HER2* и *RPPH1* позволяет выявить случаи геномных перестроек, связанных с увеличением копийности протяженного фрагмента хромосомы 17, содержащего гены *HER2* и *CEP17*, при котором отношение числа копий последовательности генов *HER2* и *CEP17* сохраняется.

Охарактеризованы пять постоянных клеточных линий из ЦКП «Коллекция культур клеток позвоночных» по отношению числа копий последовательностей гена *HER2* и генов *CEP17* и *RPPH1*. Выявлена клеточная линия с повышенной копийностью гена *HER2*. Полученные результаты будут использованы при создании СО содержания гена *HER2*. Аттестованные значения отношения числа копий последовательностей гена *HER2* и генов *RPPH1* и *CEP17* будут метрологически прослеживаемы к государственному первичному эталону единицы числа копий последовательности ДНК (на стадии разработки). Хранение и передача единицы величины числа копий последовательности ДНК в новом государственном

Таблица 2. Отношения числа копий последовательностей гена *HER2* и генов *RPPH1*, *CEP17* для образцов биологического материала человека, полученные методами MLPA и цПЦР

Table 2. Copy number ratios of the *HER2* gene sequence and the *RPPH1* and *CEP17* genes sequences for samples of human biological material obtained by MLPA and ddPCR methods

		Пациент, №											
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Отношение числа копий последовательностей	<i>HER2/CEP17</i> (MLPA)	>14	3	>14	12	5,7	2,8	4	1,5	1	1	1	1
	<i>HER2/CEP17*</i> (цПЦР)	18,4	2,99	44,4	13,2	5,3	2,5	4,2	1,7	1,1	1,0	1,1	1,0
	<i>HER2/RPPH1*</i> (цПЦР)	24,7	2,44	43,6	22,5	5,6	4,3	3,4	1,6	1,1	1,0	2,2	1,0

\* расширенная неопределенность для результатов, полученных с использованием метода цПЦР, составляет 12% ( $k=2$ )

эталоне будут реализованы с использованием эталонов сравнения – стандартных образцов ДНК, первичная структура которых (последовательность нуклеотидов) будет подтверждена с использованием генетического анализатора «НАНОФОР 05» (ООО «Синтол», Россия).

Теоретическая значимость полученных результатов заключается в обосновании применения культур клеток человека, полученных из раковых опухолей, как возобновляемого источника биологического материала для создания матричных СО ДНК биомаркеров онкопатологий.

Практическую значимость исследования представляют результаты измерений содержания гена *HER2* в культурах клеток человека, позволяющие в перспективе обеспечить передачу единицы величины отношения числа копий последовательностей ДНК калибраторам, входящим в состав медицинских изделий для молекулярно-генетической диагностики онкопатологий *in vitro* и внутрилабораторного контроля качества.

**Благодарности:** Клеточные культуры предоставлены ЦКП «Коллекция культур клеток позвоночных». Работа выполнена при финансовой поддержке гранта Минобрнауки Российской Федерации, Соглашение № 075-15-2021-683.

**Acknowledgments:** Cell cultures were provided by the CUC «Vertebrate Cell Culture Collection». The research was supported by the Ministry of Education and Science of the Russian Federation, Agreement № 075-15-2021-683.

**Вклад соавторов:** Вонский М. С. – разработка замысла и концепции исследования, курирование данных, проверка и редакция текста статьи; Рунов А. Л. – проведение исследовательских работ, валидация, проверка, написание чернового варианта статьи; Горячая Т. С. – предоставление материалов для исследования;

Кольцова А. М. – предоставление материалов для исследования; Курчакова Е. В. – проведение исследовательских работ; Назаров В. Д. – проведение исследовательских работ; Лапин С. В. – проведение исследовательских работ; Мазинг А. В. – предоставление материалов для исследования; Эмануэль В. Л. – руководство, курирование, контроль.

**Contribution of the authors:** Vonsky M. S. – development of the research concept, data curation, revision and editing of the text; Runov A. L. – research work, validation, verification, writing a draft version of the article; Gorjachaya T. S. – providing materials for research; Koltsova A. M. – providing materials for research; Kurchakova E. V. – research work; Nazarov V. D. – research work; Lapin S. V. – research work; Mazing A. V. – providing materials for research; Emanuel V. L. – leadership, supervision, control.

**Конфликт интересов:** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. Материал статьи подготовлен на основе доклада, представленного на V Международной научной конференции «Стандартные образцы в измерениях и технологиях» (Екатеринбург, 13–16 сентября 2022 г.). Переводная версия статьи на английском языке планируется к публикации в книге Sobina E. et al. (eds.). Reference Materials in Measurement and Technology. RMMT 2022. Switzerland: Springer, Cham.

**Conflict of interest:** The authors declare no conflict of interest. The material of the article was prepared on the basis of the report presented at the V International Scientific Conference «Reference Materials in Measurement and Technology» (Yekaterinburg, September 13–16, 2022). A translated version of the article in English is planned for publication in the book Sobina E. et al. (eds.). Reference Materials in Measurement and Technology. RMMT 2022. Switzerland: Springer, Cham.

## СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries / H. Sung [et al.] // *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2021. Vol. 71, № 3. P. 209–249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
2. *Loeb K. R., Loeb L. A.* Significance of multiple mutations in cancer // *Carcinogenesis*. 2000. Vol. 21, № 3. P. 379–385. <https://doi.org/10.1093/carcin/21.3.379>
3. Risks of breast, ovarian, and contralateral breast cancer for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers / K. B. Kuchenbaecker [et al.] // *JAMA*. 2017. Vol. 317, № 23. P. 2402–2416. <https://doi:10.1001/jama.2017.7112>
4. Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case series unselected for family history: A combined analysis of 22 studies / A. Antoniou [et al.] // *American Journal of Human Genetics*. 2003. Vol. 72, № 5. P. 1117–1130. <https://doi:10.1086/375033>
5. *Chen S., Parmigiani G.* Meta-analysis of BRCA1 and BRCA2 penetrance // *Journal of Clinical Oncology*. 2007. Vol. 25, № 11. P. 1329–1333. <https://doi:10.1200/JCO.2006.09.1066>
6. Cancer risks associated with BRCA1 and BRCA2 pathogenic variants / S. Li [et al.] // *Journal of Clinical Oncology*. 2022. Vol. 40, № 14. P. 1529–1541. <https://doi.org/10.1200/JCO.21.02112>

7. Berger M. F., Mardis E. R. The emerging clinical relevance of genomics in cancer medicine // *Nature Reviews Clinical Oncology*. 2018. Vol. 15, № 6. P. 353–365. <https://doi.org/10.1038/s41571-018-0002-6>
8. Tumor immune microenvironment and nivolumab efficacy in EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer based on T790M status after disease progression during EGFR-TKI treatment / K. Haratani [et al.] // *Annals of Oncology*. 2017. Vol. 28, № 7. P. 1532–1539. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx183>
9. Fluorouracil, leucovorin, and irinotecan plus cetuximab treatment and RAS mutations in colorectal cancer / E. V. Cutsem [et al.] // *Journal of Clinical Oncology*. 2015. Vol. 33, № 7. P. 692–700. <https://doi.org/10.1200/JCO.2014.59.4812>
10. Development of NIST standard reference material 2373: Genomic DNA standards for HER2 measurements / Hua-Jun He [et al.] // *Biomolecular Detection and Quantification*. 2016. Vol. 8. P. 1–8. <https://doi.org/10.1016/j.bdq.2016.02.001>
11. Development and interlaboratory evaluation of a NIST reference material RM 8366 for EGFR and MET gene copy number measurements / H. J. He [et al.] // *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. 2019. Vol. 57, № 8. P. 1142–1152. <https://doi.org/10.1515/cclm-2018-1306>
12. Metrological framework to support accurate, reliable, and reproducible nucleic acid measurements / M. Milavec [et al.] // *Analytical and Bioanalytical Chemistry*. 2022. Vol. 414, № 2. P. 791–806. <https://doi.org/10.1007/s00216-021-03712-x>
13. *Alkabban F. M., Ferguson T.* Breast cancer. Treasure Island: StatPearls Publishing, 2022. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482286> (дата обращения: 08.11.2022).
14. Activating HER2 mutations in HER2 gene amplification negative breast cancer / R. Bose [et al.] // *Cancer Discov*. 2013. Vol. 3, № 2. P. 224–237. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-12-0349>
15. *Iqbal N., Iqbal N.* Human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) in cancers: overexpression and therapeutic implications // *Molecular Biology International*. 2014. № 852748. <https://doi.org/10.1155/2014/852748>
16. *Moasser M. M.* The oncogene HER2: its signaling and transforming functions and its role in human cancer pathogenesis // *Oncogene*. 2007. Vol. 26, № 45. P. 6469–6487. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1210477>
17. Centromere 17 copy number gain reflects chromosomal instability in breast cancer / K. Lee [et al.] // *Scientific Reports*. 2019. Vol. 9, № 1. P. 17968. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-54471-w>
18. *Scherer W. F., Syverton J. T., Gey, G. O.* Studies on the propagation in vitro of poliomyelitis viruses. IV. Viral multiplication in a stable strain of human malignant epithelial cells (strain HeLa) derived from an epidermoid carcinoma of the cervix // *Journal of Experimental Medicine*. 1953. Vol. 97, № 5. P. 695–710. <https://doi.org/10.1084/jem.97.5.695>
19. Droplet digital polymerase chain reaction detection of HER2 amplification in formalin fixed paraffin embedded breast and gastric carcinoma samples / Y. Zhu [et al.] // *Experimental and Molecular Pathology*. 2015. Vol. 100, № 2. P. 287–293. <https://doi.org/10.1016/j.yexmp.2015.11.027>
20. Certification of standard reference material 2372a; Human DNA quantitation standard / E. L. Romsos [et al.] // *NIST Special Publication*. 2018. P. 260–189. <https://doi.org/10.6028/NIST.SP.260-189>
21. Use of the MLPA assay in the molecular diagnosis of gene copy number alterations in human genetic diseases / L. Stuppia [et al.] // *International Journal of Molecular Sciences*. 2012. Vol. 13, № 3. P. 3245–3276. <https://doi.org/10.3390/ijms13033245>
22. *Cousineau I., Belmaaza A.* EMSY overexpression disrupts the BRCA2/ RAD51 pathway in the DNA-damage response: Implications for chromosomal instability/recombination syndromes as checkpoint diseases // *Molecular Genetics and Genomics*. 2011. Vol. 285, № 4. P. 325–340. <https://doi.org/10.1007/s00438-011-0612-5>

## REFERENCES

1. Sung H., Ferlay J., Siegel R. L., Laversanne M., Soerjomataram I., Jemal A. et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2021;71(3):209–249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
2. Loeb K. R., Loeb L. A. Significance of multiple mutations in cancer. *Carcinogenesis*. 2000;21(3):379–385. <https://doi.org/10.1093/carcin/21.3.379>
3. Kuchenbaecker K. B., Hopper J. L., Barnes D. R., Phillips K.-A., Mooij T. M., Roos-Blom M.-J. Risks et al. of breast, ovarian, and contralateral breast cancer for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *JAMA*. 2017;317(23):2402–2416. <https://doi.org/10.1001/jama.2017.7112>
4. Antoniou A., Pharoah P. D. P., Narod S., Risch H. A., Eyfjord J. E., Hopper J. L. et al. Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case series unselected for family history: A combined analysis of 22 studies. *American Journal of Human Genetics*. 2003;72(5):1117–1130. <https://doi.org/10.1086/375033>
5. Chen S., Parmigiani G. Meta-analysis of BRCA1 and BRCA2 penetrance. *Journal of Clinical Oncology*. 2007;25(11):1329–1333. <https://doi.org/10.1200/JCO.2006.09.1066>
6. Li Sh., Silvestri V., Leslie G., Rebbeck T. R., Neuhausen S. L., Hopper J. L. et al. Cancer risks associated with BRCA1 and BRCA2 pathogenic variants. *Journal of Clinical Oncology*. 2022;40(14):1529–1541. <https://doi.org/10.1200/JCO.21.02112>
7. Berger M. F., Mardis E. R. The emerging clinical relevance of genomics in cancer medicine. *Nature Reviews Clinical Oncology*. 2018;15(6):353–365. <https://doi.org/10.1038/s41571-018-0002-6>
8. Haratani K., Hayashi H., Tanaka T., Kaneda H., Togashi Y., Sakai K. et al. Tumor immune microenvironment and nivolumab efficacy in EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer based on T790M status after disease progression during EGFR-TKI treatment. *Annals of Oncology*. 2017;28(7):1532–1539. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx183>

9. Cutsem E. V., Lenz H.-J., Köhne C.-H., Heinemann V., Tejpar S., Melezínek I. et al. Fluorouracil, leucovorin, and irinotecan plus cetuximab treatment and RAS mutations in colorectal cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2015;33(7):692–700. <https://doi.org/10.1200/JCO.2014.59.4812>
10. He H.-J., Almeida J. L., Lund S., Steffen C. R. Development of NIST standard reference material 2373: Genomic DNA standards for HER2 measurements. *Biomolecular Detection and Quantification*. 2016;8:1–8. <https://doi.org/10.1016/j.bdq.2016.02.001>
11. He H.-J., Das B., Cleveland M. H., Chen L., Camalier C. E., Liu L.-Ch. et al. Development and interlaboratory evaluation of a NIST reference material RM 8366 for EGFR and MET gene copy number measurements. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. 2019;57(8):1142–1152. <https://doi.org/10.1515/ccml-2018-1306>
12. Milavec M., Cleveland M. H., Bae Y.-K., Wielgosz R. I., Vonsky M., Huggett J. F. et al. Metrological framework to support accurate, reliable, and reproducible nucleic acid measurements. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*. 2022;414(2):791–806. <https://doi.org/10.1007/s00216-021-03712-x>
13. Alkabban F. M., Ferguson T. Breast cancer. Treasure Island: StatPearls Publishing; 2022. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482286> [Accessed 08 November 2022].
14. Bose R., Kavuri Sh. M., Searleman A. C., Shen W., Shen D., Koboldt D. C. et al. Activating HER2 mutations in HER2 gene amplification negative breast cancer. *Cancer Discov*. 2013;3(2):224–237. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-12-0349>
15. Iqbal N., Iqbal N. Human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) in cancers: overexpression and therapeutic implications. *Molecular Biology International*. 2014;852748. <https://doi.org/10.1155/2014/852748>
16. Moasser M. M. The oncogene HER2: its signaling and transforming functions and its role in human cancer pathogenesis. *Oncogene*. 2007;26(45):6469–6487. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1210477>
17. Lee K., Kim H. J., Jang M. H., Lee S., Ahn S., Park Y. S. Centromere 17 copy number gain reflects chromosomal instability in breast cancer. *Scientific Reports*. 2019;9(1):17968. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-54471-w>
18. Scherer W. F., Syverton J. T., Gey, G. O. Studies on the propagation in vitro of poliomyelitis viruses. IV. Viral multiplication in a stable strain of human malignant epithelial cells (strain HeLa) derived from an epidermoid carcinoma of the cervix. *Journal of Experimental Medicine*. 1953;97(5):695–710. <https://doi.org/10.1084/jem.97.5.695>
19. Zhu Y., Lu D., Lira M. E., Xu Q., Du Y., Xiong J. et al. Droplet digital polymerase chain reaction detection of HER2 amplification in formalin fixed paraffin embedded breast and gastric carcinoma samples. *Experimental and Molecular Pathology*. 2015;100(2):287–293. <https://doi.org/10.1016/j.yexmp.2015.11.027>
20. Romsos E. L., Kline M. C., Duewer D. L., Toman B., Farkas N. Certification of standard reference material 2372a; Human DNA quantitation standard. *NIST Special Publication*. 2018:260–189. <https://doi.org/10.6028/NIST.SP.260-189>
21. Stuppia L., Antonucci I., Palka G., Gatta V. Use of the MLPA assay in the molecular diagnosis of gene copy number alterations in human genetic diseases. *International Journal of Molecular Sciences*. 2012;13(3):3245–3276. <https://doi.org/10.3390/ijms13033245>
22. Cousineau I., Belmaaza A. EMSY overexpression disrupts the BRCA2/ RAD51 pathway in the DNA-damage response: Implications for chromosomal instability/recombination syndromes as checkpoint diseases. *Molecular Genetics and Genomics*. 2011;285(4):325–340. <https://doi.org/10.1007/s00438-011-0612-5>

## БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

Международная система единиц (SI) // ФГУП «ВНИИМ им. Д. И. Менделеева». Изд. 9-е. 2019. ВІРМ. URL: <https://www.vniim.ru/files/SI-2019.pdf> (дата обращения 10.10.2022)

ОФС.1.7.2.0031.15 Испытание на присутствие микоплазм / Фармакопей.РФ. URL: <https://pharmacopoeia.ru/ofs-1-7-2-0031-15-ispytanie-na-prisutstvie-mikoplazm/> (дата обращения 10.09.2022).

ЦКП «Коллекция культур Клеток Позвоночных» Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт цитологии Российской академии наук»: сайт. URL: <https://incras-ckp.ru/> (дата обращения 12.10.2022).

World Health Organisation: сайт / Всемирная организация здравоохранения. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer> (дата обращения 11.10.2022).

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

**Вонский Максим Сергеевич** – канд. биол. наук, руководитель отдела государственных эталонов и стандартных образцов в области биоаналитических и медицинских измерений ФГУП «ВНИИМ им. Д. И. Менделеева»

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

e-mail: m. s.vonsky@vniim.ru

<https://orcid.org/0000-0003-4061-7411>

## INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

**Maxim S. Vonsky** – Cand. Sci. (Biol.), Head of the department of state standards and reference materials in the field of bioanalytical and medical measurements, D. I. Mendeleev Institute for Metrology

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

e-mail: m. s.vonsky@vniim.ru

<https://orcid.org/0000-0003-4061-7411>

**Рунов Андрей Леонидович** – и. о. руководителя сектора государственных эталонов в области биоаналитических измерений ФГУП «ВНИИМ им. Д. И. Менделеева»  
Россия, 190005, г. Санкт-Петербург, Московский пр., д. 19  
e-mail: a. l.runov@vniim.ru  
<https://orcid.org/0000-0001-9496-4414>

**Горячая Татьяна Станиславовна** – ведущий инженер с возложением обязанностей руководителя группы по контролю и обеспечению качества Центра клеточных технологий ФГБУН «Институт цитологии РАН»  
Россия, 194064, г. Санкт-Петербург, Тихорецкий пр., д. 4  
e-mail: goryachaya.tanya@yandex.ru  
<https://orcid.org/0000-0003-2854-3528>

**Кольцова Анна Михайловна** – канд. биол. наук, старший научный сотрудник с возложением обязанностей заведующего Центра коллективного пользования «Коллекция культур клеток позвоночных» ФГБУН «Институт цитологии РАН»  
Россия, 194064, г. Санкт-Петербург, Тихорецкий пр., д. 4  
e-mail: koltsova.am@mail.ru  
<https://orcid.org/0000-0002-3863-4987>

**Курчакова Елена Владимировна** – инженер сектора государственных эталонов в области биоаналитических измерений ФГУП «ВНИИМ им. Д. И. Менделеева»  
Россия, 190005, г. Санкт-Петербург, Московский пр., д. 19  
e-mail: e. v.kurchakova@vniim.ru  
<https://orcid.org/0000-0002-3084-463X>

**Назаров Владимир Дмитриевич** – канд. мед. наук, младший научный сотрудник лаборатории диагностики аутоиммунных заболеваний Научно-методического центра Минздрава России по молекулярной медицине ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова  
Россия, 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8  
e-mail: nazarov19932@mail.ru  
<https://orcid.org/0000-0002-9354-8790>

**Лاپин Сергей Владимирович** – канд. мед. наук, заведующий лабораторией диагностики аутоиммунных заболеваний Научно-методического центра Минздрава России по молекулярной медицине ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова  
Россия, 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8  
e-mail: svlapin@mail.ru  
<https://orcid.org/0000-0002-4998-3699>

**Мазинг Александра Васильевна** – канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярной диагностики Научно-методического центра Минздрава России по молекулярной медицине ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова  
Россия, 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8  
e-mail: alex\_mazing@mail.ru  
<https://orcid.org/0000-0002-3055-6507>

**Andrei L. Runov** – Acting Head of the sector of state standards in the field of bioanalytical measurements, D. I. Mendeleev Institute for Metrology  
19 Moskovskiy ave., St. Petersburg, 190005, Russia  
e-mail: a. l.runov@vniim.ru  
<https://orcid.org/0000-0001-9496-4414>

**Tatjana S. Gorjachaya** – Leading Engineer with the duties of the Head of the group for quality control and quality assurance of the Center for Cell Technologies, Institute of Cytology of the Russian Academy of Sciences  
4 Tikhoretsky ave., St. Petersburg, 194064, Russia  
e-mail: goryachaya.tanya@yandex.ru  
<https://orcid.org/0000-0003-2854-3528>

**Anna M. Koltsova** – Cand. Sci. (Biol.), Senior Researcher with the duties of the Head of the Common Use Center «Vertebrate Cell Culture Collection», Institute of Cytology of the Russian Academy of Sciences  
4 Tikhoretsky ave., St. Petersburg, 194064, Russia  
e-mail: koltsova.am@mail.ru  
<https://orcid.org/0000-0002-3863-4987>

**Elena V. Kurchakova** – Engineer of the sector of state standards in the field of bioanalytical measurements, D. I. Mendeleev Institute for Metrology  
19 Moskovskiy ave., St. Petersburg, 190005, Russia  
e-mail: e. v.kurchakova@vniim.ru  
<https://orcid.org/0000-0002-3084-463X>

**Vladimir D. Nazarov** – Cand. Sci. (Med.), Junior Researcher of the laboratory for diagnostics of autoimmune diseases of the Scientific and Methodological Center for Molecular Medicine, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation  
6–8 Lev Tolstoy str., St. Petersburg, 197022, Russia  
e-mail: nazarov19932@mail.ru  
<https://orcid.org/0000-0002-9354-8790>

**Sergey V. Lapin** – Cand. Sci. (Med.), Head of the laboratory for diagnostics of autoimmune diseases of the Scientific and Methodological Center for Molecular Medicine, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation  
6–8 Lev Tolstoy str., St. Petersburg, 197022, Russia  
e-mail: svlapin@mail.ru  
<https://orcid.org/0000-0002-4998-3699>

**Alexandra V. Mazing** – Cand. Sci. (Med.), Leading Researcher of the laboratory of molecular diagnostics of the Scientific and Methodological Center for Molecular Medicine, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation  
6–8 Lev Tolstoy str., St. Petersburg, 197022, Russia  
e-mail: alex\_mazing@mail.ru  
<https://orcid.org/0000-0002-3055-6507>

**Эмануэль Владимир Леонидович** – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой клинической лабораторной диагностики с курсом молекулярной медицины ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова  
Россия, 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8  
e-mail: vladimirem1@gmail.com  
<https://orcid.org/0000-0002-2079-0439>

**Vladimir L. Emanuel** – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the department of clinical laboratory diagnostics with the course of molecular medicine, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation  
6–8 Lev Tolstoy str., St. Petersburg, 197022, Russia  
e-mail: vladimirem1@gmail.com  
<https://orcid.org/0000-0002-2079-0439>



## СТАНДАРТНЫЕ ОБРАЗЦЫ

Научная статья

УДК 579.61: 543.544.5.068.7:620.11:615.281

<https://doi.org/10.20915/2077-1177-2023-19-2-19-34>



# Стандартный образец тилозина тартрата

А. Ю. Гуляева  , А. Ю. Хрущев , С. В. Колячкина , В. Б. Муравьева , С. В. Антонова 

ФГБУ «Всероссийский государственный Центр качества и стандартизации лекарственных средств для животных и кормов», г. Москва, Россия  
 [a.gulyaeva@vgnki.ru](mailto:a.gulyaeva@vgnki.ru)

**Аннотация:** Достаточно часто в современном мире применяют антибиотики для лечения инфекционных заболеваний в медицине и ветеринарии, а также в качестве стимуляторов роста в животноводстве. Бесконтрольное применение антибиотиков приводит к появлению остатков антибиотиков в пищевых продуктах, которые легко передаются человеку по пищевым цепочкам. Из-за этих нежелательных эффектов и в связи с оборотом недоброкачественных и контрафактных лекарственных препаратов необходимо контролировать качество лекарственных препаратов, а также проводить мониторинг пищевой безопасности продукции животноводства путем определения содержания остатков лекарственных препаратов в ней посредством применения стандартных образцов (СО).

Целью настоящего исследования стала разработка СО утвержденного типа состава тилозина тартрата. В ходе выполнения исследования апробирована и успешно реализована методика подготовки исходного материала СО, проведен критический анализ методов измерений содержания тилозина тартрата, обоснован выбор метода ВЭЖХ в качестве основного метода количественного определения аттестованного значения измеряемой величины (массовой доли тилозина). Показаны недостатки микробиологического метода и метода титриметрии, рассмотренных в качестве альтернативных методов. В соответствии с РМГ 93–2015 и ГОСТ ISO Guide 35–2015 оценена стандартная неопределенность аттестованного значения СО от метода характеристики, от неоднородности и от нестабильности материала. Рассчитана расширенная неопределенность аттестованного значения. Результатом выполненных работ явилось утверждение нового типа СО состава тилозина тартрата ГСО 11632–2020.

Нормированные метрологические характеристики: массовая доля тилозина 800–1100 мкг/мг, относительная расширенная неопределенность при  $k=2$ ,  $P=0,95$  равна 6%. СО хранится в запаянных ампулах, отдельно от продуктов питания и кормов, в сухом, защищенном от света месте при температуре от +4 °С до -18 °С, срок годности СО 4 года.

Практическая значимость полученных результатов позволяет расширить возможность аттестации методик измерений и контроля точности результатов измерений массовой доли тилозина в лекарственных средствах ветеринарного применения, в продуктах питания и продовольственном сырье, кормах для животных, объектах окружающей среды. СО может также использоваться для определения подлинности тилозина в лекарственных средствах и определения чувствительности патогенных микроорганизмов к тилозину.

**Ключевые слова:** тилозин, стандартный образец, лекарственный препарат, ветеринария, безопасность пищевой продукции, Таможенный союз

**Используемые сокращения:** СО – стандартный образец; ВЭЖХ – высокоэффективная жидкостная хроматография.

**Ссылка при цитировании:** Стандартный образец тилозина тартрата / А. Ю. Гуляева [и др.] // Эталоны. Стандартные образцы. 2023. Т. 19, № 2. С. 19–34. <https://doi.org/10.20915/2077-1177-2023-19-2-19-34>

Статья поступила в редакцию 14.11.2022; одобрена после рецензирования 06.02.2023; принята к публикации 25.03.2023.

## REFERENCE MATERIALS

Research Article

# Certified Reference Material of Tylosin Tartrate

Anastasia Yu. Gulyaeva  , Alexei Y. Khrushchev , Svetlana V. Kolyachkina ,  
Victoria B. Muravieva , Svetlana V. Antonova 

The Russian State Center for Animal Feed and Drug Standardization and Quality (VGNKI), Moscow, Russia,  
 a.gulyaeva@vgnki.ru

**Abstract:** To date, antibiotics are often used in the treatment of infectious diseases in medicine and veterinary medicine, as well as growth promoters in animal husbandry. The uncontrolled use of antibiotics leads to antibiotic residues in food products that are easily transmitted to humans through food chains. Due to these undesirable effects, as well as in connection with the circulation of substandard and counterfeit medicinal products, it is necessary to control the quality of medicinal products, as well as monitor the food safety of animal products by determining the content of drug residues using reference materials (RMs).

The aim of this research was to develop a CRM for the composition of tylosin tartrate.

In the course of the research, a method for preparing the initial RM was tested and successfully implemented, a critical analysis of methods for measuring the content of tylosin tartrate was carried out, and the choice of the HPLC method as the main method for quantitative determination of the certified value of the measured quantity (mass fraction of tylosin) was justified. The disadvantages of the microbiological method and the titrimetry method as alternative methods were shown. In accordance with RMG 93–2015 and GOST ISO Guide 35–2015, the standard uncertainty of the RM certified value from the characterization method, heterogeneity and instability of the material was estimated. The expanded uncertainty of the certified value was calculated. The result of the work performed was the approval of a new type of the CRM for the composition of tylosin tartrate GSO 11632 2020.

Normalized metrological characteristics: the mass fraction of tylosin is 800–1100 µg/mg, the relative expanded uncertainty at  $k=2$ ,  $P=0.95$  is 6%. The CRM is stored in sealed ampoules separately from food and feed in a dry and dark place at a temperature from plus 4 °C to minus 18 °C, the shelf life of the CRM is 4 years.

The practical significance of the results obtained makes it possible to expand the possibility of certification of measurement methods and control of the accuracy of the measurement results of the mass fraction of tylosin in veterinary medicinal products, food and food raw materials, animal feed, and environmental objects. The CRM can also be used to identify tylosin in medicinal products and to determine the susceptibility of pathogens to tylosin.

**Keywords:** tylosin, reference material, medicinal product, veterinary medicine, food safety, Customs Union

**Abbreviations used:** CRM – certified reference material; HPLC – high performance liquid chromatography.

**For citation:** Gulyaeva A. Yu., Khrushchev A. Y., Kolyachkina S. V., Muravieva V. B., Antonova S. V. Certified Reference Material of Tylosin Tartrate. *Measurement Standards. Reference Materials*. 2023;19(2):19–34. <https://doi.org/10.20915/2077-1177-2023-19-2-19-34>

The article was submitted 14.11.2022; approved after reviewing 06.02.2023; accepted for publication 25.03.2023.

### Введение

В современном мире особую остроту приобретает тема применения антибиотиков для лечения инфекционных заболеваний в медицине и ветеринарии, а также в качестве стимуляторов роста в животноводстве [1–5].

Для широкого использования антибиотиков в промышленности предъявляют такие требования, как удобство в применении, быстрая всасываемость

и длительная элиминация, высокая терапевтическая эффективность, стабильность готовых лекарственных форм, низкая стоимость. Перечисленным параметрам соответствуют широко используемые лекарственные препараты на основе тилозина [6, 7]. По сведениям, представленным на сайте Государственного реестра лекарственных средств для ветеринарного применения на территории стран Таможенного союза в Российской

Федерации, Республики Беларусь и Республики Казахстан, по состоянию на сентябрь 2022 г. зарегистрировано более 150 препаратов, содержащих в своем составе тилозин и его соли [1].

Тилозин отличается широким терапевтическим действием и хорошей переносимостью у всех видов животных и птицы. В лекарственных препаратах для ветеринарного применения в качестве действующего вещества используется как тилозин в форме основания, так и его соль – тилозина тартрат. Препараты выпускают в форме порошка, микрогранул и растворов. Применяют их с питьевой водой, в виде смеси с кормом, при аэрозольных обработках и обработках инкубационного яйца, а также в виде инъекционных и оральных растворов. Несоблюдение ветеринарных требований по применению таких лекарственных препаратов может приводить к проявлению токсических и аллергических реакций у животных. Также стоит отметить, что использование антибиотиков в животноводстве с нарушением требований инструкции по применению может привести к накоплению их остатков в таких пищевых продуктах, как молоко, яйца, мясо и субпродукты, что представляет риск для человека при употреблении данной продукции в пищу [8, 9]. Одной из основных нежелательных реакций при употреблении данной продукции животного происхождения в пищу является развитие резистентности у микроорганизмов к антимикробным препаратам, что может привести к появлению бактерий высокой вирулентности и снижению эффективности мероприятий по лечению инфекционных болезней человека и животных [3, 8, 10, 11]. Рядом авторов было отмечено, что остаточные следы тилозина могут вызывать аллергические реакции, дисбактериоз, а также оказывать канцерогенное, мутагенное и гепатотоксическое воздействие [12, 13], могут вызывать сложные, неизлечимые и длительные инфекции у людей, приводя к более высоким затратам [3, 4, 8–10]. Из-за этих нежелательных эффектов, а также в связи с обращением недоброкачественных и контрафактных лекарственных средств проводится контроль качества лекарственных препаратов, находящихся в гражданском обороте на территории РФ и мониторинг пищевой безопасности [1, 14–20].

Согласно требованиям Технических регламентов Таможенного союза ТР ТС 034/2013 и ТР ТС 021/2011, мониторингу содержания остатков тилозина с целью установления ветеринарной безопасности подлежит мясо и субпродукты всех видов продуктивных животных, а также молоко и яйца. Действующим законодательством Таможенного союза установлены следующие

предельно допустимые уровни содержания остаточных количеств тилозина в продукции животного происхождения: молоко, яйца – не допускается (на уровне чувствительности определения метода), мясо, печень, почки, жир-сырец – не более 0,1 мг/кг.

Для определения тилозина используют микробиологический и физико-химические методы анализа: планарная хроматография, высокоэффективная жидкостная хроматография, капиллярный электрофорез, вольтамперометрия [21–26]. Все перечисленные методики измерений, как правило, включают в себя применение СО утвержденного типа. Таким образом, СО являются важной составляющей для обеспечения единства, сопоставимости и прослеживаемости результатов измерений, необходимых для гарантирования качества лекарственных препаратов, включая контроль точности результатов измерений и подтверждение подлинности исследуемого вещества, обеспечивая установление метрологических характеристик, отвечающих требованиям 102-ФЗ [21, 27].

На сегодняшний день выпускаются такие коммерческие продукты СО тилозина, как Tylosin United States Pharmacopeia Reference Standard № 1703805, Tylosin British Pharmacopoeia Reference Standard № BP349, Tylosin European Pharmacopoeia (EP) Reference Standard № T2880000 и Tylosin HPC Standards GmbH № 674913 (Германия)<sup>1</sup> [28]. Применение этих СО на территории России затруднено из-за логистических ограничений.

Предварительно проведенный авторами анализ сведений, представленных в ФИФ ОЕИ по состоянию на май 2022 г., свидетельствует об отсутствии достаточного количества СО утвержденного типа, необходимых для метрологического обеспечения измерений, касающихся безопасности пищевой продукции, на которую распространяются технические регламенты ТР ТС 034/2013, ТР ТС 021/2011, и качества лекарственных препаратов для ветеринарного применения.

Привлечение внимания к проблеме обеспечения номенклатуры СО в области здравоохранения и фармацевтической промышленности отражено в работах [29–32].

Поэтому целью настоящего исследования является разработка СО утвержденного типа состава тилозина тартрата.

В задачи исследования входит следующее: обоснование выбора вещества-кандидата на роль СО; осуществление входного контроля материала-кандидата СО;

<sup>1</sup> Tylosin // Merck [website]. URL: <https://www.sigmaaldrich.com/DE/en/substance/tylosin916101401690> (дата обращения: 17.10.2022).

определение процедуры аттестации СО; проведение испытания в целях утверждения типа; установление метрологических характеристики СО.

## Материалы и методы

### Реактивы, растворы и материалы

В качестве материала-кандидата СО использовали высокоочищенную фармацевтическую субстанцию тилозина тартрата с сертификатом качества (производство Sigma-Aldrich, Германия).

В качестве основы для сравнения в рамках измерения аттестованной характеристики был применен СО тилозина Американской фармакопеи (референсный спектр)<sup>2</sup>.

Для подтверждения подлинности материала-кандидата применялся СО тилозина тартрата Американской фармакопеи<sup>3</sup>.

При выполнении измерений использовали следующие реактивы и расходные материалы: ацетонитрил, ACS реагент  $\geq 99,5\%$ , х. ч., CAS № 75-05-8; натрия перхлорат, ACS реагент  $\geq 98,0\%$ , х. ч., CAS № 7601-89-0; соляная кислота концентрированная 37%, х. ч., CAS № 7647-01-0; вода дистиллированная по ГОСТ 6709; шприцевой фильтр с размером пор 0,45 мкм; наконечник для дозаторов различного объема.

### Инструменты и условия

Анализ образцов проводили:

– методом ИК-спектроскопии с использованием ИК-Фурье спектрометра инфракрасного, модель Nicoletis50 (Thermo Fisher Scientific, США), при следующих инструментальных и программных настройках: суммирование 16 измерений, детектор DTGS KBr, светоделиватель – KBr, усиление сигнала – 1, скорость 0.6329, диафрагма – 100, интерполяция 2-го уровня, аподизация «N-V сильная», фазовая коррекция Mertz [39, 40].

– методом ВЭЖХ. Разделение проводили на колонке Luna 5u C(18) 100A 250\*4,60 мм в изократическом режиме, использовали в качестве элюента смесь 9,8% раствора перхлората натрия и ацетонирила. Детектирование осуществляли в ультрафиолетовой области спектра при длине волны 290 нм. Данная длина волны была выбрана в ходе экспериментальных исследований при параметрах разработанной методики как являющаяся

<sup>2</sup> Tylosin LOT F0C008. URL: <https://static.usp.org/pdf/EN/referenceStandards/certificates/1703805-F0C008.pdf> (дата обращения 17.10.2022).

<sup>3</sup> Tylosin Tartrate // The United States Pharmacopeial Convention [website]. URL: <https://store.usp.org/product/1703850> (дата обращения 17.10.2022).

наиболее оптимальной для получения пика достаточной интенсивности.

### Пробоподготовка исходного материала СО

В соответствии с общими требованиями, предъявляемыми Государственной Фармакопеей Российской Федерации к фармацевтическим субстанциям и зарубежными фармакопеями к качеству субстанции тилозина тартрата, был разработан перечень показателей качества для входного контроля материала СО.

В связи с этим к органическому веществу, выбранному для исследований в качестве вещества-кандидата на роль СО, были определены следующие основные требования: внешний вид, растворимость, окраска и прозрачность раствора, массовая доля тирамина, массовая доля тилозина, потеря в массе при высушивании. Особое внимание уделяли определению подлинности материала СО.

Для подтверждения подлинности субстанций СО использовали физико-химические методы: ИК-спектроскопия в среднем диапазоне и метод ВЭЖХ. Подлинность и качество субстанции оценивали согласно требованиям ОФС.1.2.1.1.0002.15 и ОФС.1.2.1.2.0005.15 Государственной Фармакопеи Российской Федерации.

### Анализ образцов методом ИК-спектроскопии

Анализ материала-кандидата СО проводили методом ИК-спектроскопии путем программного сравнения спектральных данных испытуемой субстанции и СО Tylosin Tartrate № 1703850 Американской фармакопеи (референсный спектр) в среднем ИК-диапазоне 400–4000 см<sup>-1</sup> (рис. 1)<sup>4</sup>.

Для оценки соответствия спектров сравнивали положения основных полос и их относительных интенсивностей на референсном спектре и спектрах материала-кандидата стандартного образца. Помимо этого был использован пакет программного обеспечения OMNIC (алгоритм классификационного анализа «Search standards»), что позволило более точно провести анализ соответствия спектров во всем диапазоне по характеристикам «волновое число» и «интенсивность сигнала» и вычислить суммарный коэффициент корреляции (R) как функцию дисперсии данных по шкале от 0 до 100% (значение коэффициента 100 свидетельствует о полном соответствии) [35].

В ходе проведенных исследований методом ИК-спектроскопии коэффициент корреляции между

<sup>4</sup> Tylosin Tartrate // The United States Pharmacopeial Convention [website] <https://store.usp.org/product/1703850> (дата обращения: 17.10.2022).

спектром испытуемого образца и референсным спектром составил 96,2%, что свидетельствует о его идентичности по строению и химическому составу референсному спектру ( $R > 0,95$  %).

### Анализ образцов методом ВЭЖХ

Анализ материала-кандидата СО проводили методом ВЭЖХ со спектрофотометрическим детектированием в ультрафиолетовой области спектра при длине волны 290 нм путем сравнения времени удерживания

основных пиков испытуемой субстанции и СО Tylosin Tartrate № 1703850 Американской фармакопеи.

В ходе подтверждения подлинности материала методом ВЭЖХ установлено, что время удерживания основных пиков материала СО совпало по времени удерживания основных пиков основы для сравнения (рис. 2, 3).

После проведения входного контроля и установления соответствия материала-кандидата СО заявленным требованиям исходное сырье было расфасовано по  $(50 \pm 10)$  мг в запаянные стеклянные прозрачные

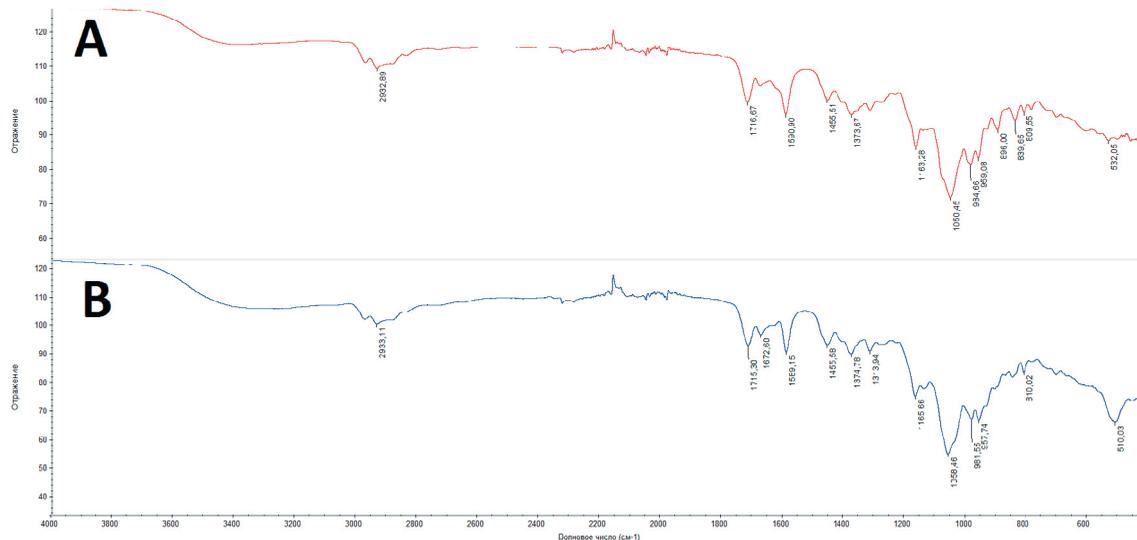


Рис. 1. ИК-спектры референсного спектра материала-кандидата стандартного образца тилозина тартрата (А) и материала стандартного образца Tylosin Tartrate № 1703850 Американской фармакопеи (В)

Fig. 1. IR spectra of the reference spectrum of the candidate reference material of tylosin tartrate (A) and reference material of tylosin tartrate No. 1703850 of the American Pharmacopoeia (B)

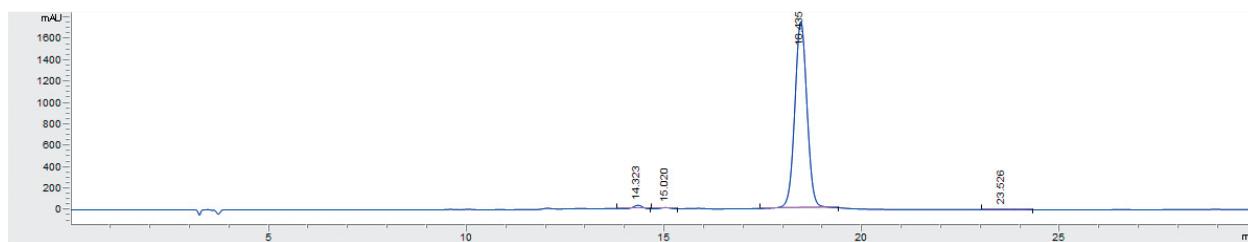


Рис. 2. Хроматограмма основы для сравнения: стандартный образец Tylosin Tartrate № 1703850 Американской фармакопеи  
Fig. 2. Chromatogram of reference base: the reference material of tylosin tartrate No. 1703850 American Pharmacopoeia

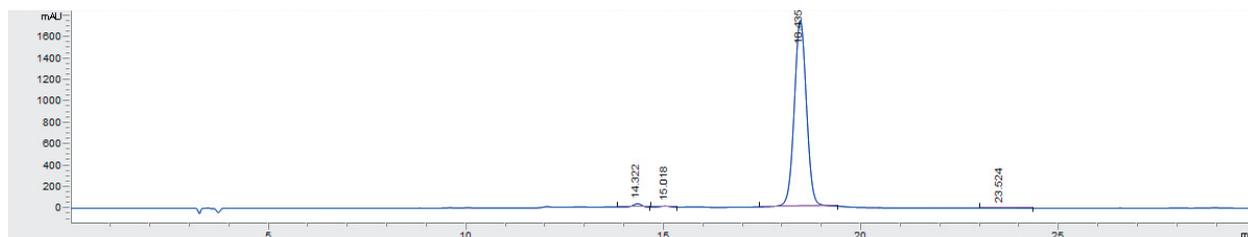


Рис. 3. Хроматограмма материала-кандидата стандартного образца состава тилозина тартрата  
Fig. 3. Chromatogram of the candidate reference material for the composition of tylosin tartrate

ампулы для лекарственных средств для проведения исследований по определению метрологических характеристик СО.

### **Установление метрологических характеристик материала-кандидата СО**

С учетом требований РМГ 93–2015, ГОСТ 8.315-2019 для характеристики СО был выбран способ с использованием аттестованной методики измерений методом внешнего стандарта. В связи с чем в рамках запланированной работы была разработана и аттестована МУ А-1/065 «Методика измерений содержания тилозина в субстанции тилозина тартрата методом высокоэффективной жидкостной хроматографии». Методика основана на применении метода ВЭЖХ со спектрофотометрическим детектированием в ультрафиолетовой области спектра при длине волны 290 нм. Исследование однородности и стабильности материала СО проведено с использованием аттестованной методики измерений массовой доли тилозина (МУ А-1/065) в соответствии с положениями РМГ 93–2015.

### **Результаты и обсуждение**

Существует несколько методов определения аттестованного значения СО, например: метод прямого определения количественного содержания – метод титрования, косвенный метод – метод «массового баланса» и метод внешнего стандарта. Тилозин состоит из четырех основных близкородственных соединений, соотношение между которыми может варьироваться. Поэтому мы предположили, что использование метода неводного титрования не может гарантировать получение достоверных результатов. В то же время Американская и Европейская фармакопеи предлагают для количественного определения тилозина использовать микробиологический метод. Данный метод основан на способности тилозина угнетать рост микроорганизмов. Определения при этом проводят методом диффузии в агар на плотной питательной среде путем сравнения размеров зон угнетения роста тест-культур микроорганизмов. Характерным признаком,

отличающим метод диффузии в агар, является достаточная трудоемкость и продолжительность по времени. Результаты измерений при этом зависят от многих факторов, в том числе от свойств тест-микроорганизмов, питательных сред, от наименования антибиотика, а также от навыков сотрудника, проводящего исследования [36].

Помимо микробиологического метода диффузии в агар, наряду с общепринятым фармакопейным методом, для установления содержания тилозина в материале СО применяют инструментальный метод ВЭЖХ [37, 38].

Таким образом, для подтверждения аттестованной характеристики – массовая доля тилозина – было принято решение применить микробиологический метод диффузии в агар и метод ВЭЖХ.

Методика измерений содержания тилозина в субстанции тилозина тартрата микробиологическим методом основана на способности молекулы тилозина диффундировать в агаровых средах и образовывать зоны угнетения, в которых не растет используемый штамм *Micrococcus luteus* ATCC 9341, чувствительный к антибиотику. Определение проводили методом диффузии в агар на плотной питательной среде путем сравнения размеров зон угнетения роста тест-культур микроорганизмов.

Методика измерений содержания тилозина в субстанции тилозина тартрата методом ВЭЖХ (МУ А-1/065) основана на применении метода ВЭЖХ со спектрофотометрическим детектированием в ультрафиолетовой области спектра при длине волны 290 нм.

Метрологические характеристики методик измерений массовой доли тилозина микробиологическим методом диффузии в агар и методом ВЭЖХ представлены в табл. 1 и 2.

Результаты проведения аттестации методик и установления метрологических характеристик (табл. 1, 2), свидетельствуют, что методика определения основного вещества методом ВЭЖХ имеет более высокую точность по сравнению с методикой, основанной на микробиологическом методе. При этом по результатам

Таблица 1. Метрологические характеристики методики измерений содержания тилозина в субстанции тилозина тартрата методом ВЭЖХ

Table 1. Metrological characteristics of the method for measuring the content of tylosin in the substance of tylosin tartrate by high performance liquid chromatography

Измеряемая величина	Диапазон измерений содержания тилозина, мкг/мг	Относительная расширенная неопределенность при доверительной вероятности $P=0,95$ , $U_p^*$ , %
Массовая доля тилозина	от 800 до 1100 включ.	3,2

\*Соответствует границам относительной погрешности при доверительной вероятности  $P=0,95$

Таблица 2. Метрологические характеристики методики измерений содержания тилозина в субстанции тилозина тартрата микробиологическим методом

Table 2. Metrological characteristics of the method for measuring the content of tylosin in the substance of tylosin tartrate by the microbiological method

Измеряемая величина	Диапазон измерений содержания тилозина, мкг/мг	Относительная расширенная неопределенность при доверительной вероятности $P=0,95$ , $U_p^*$ , %
Массовая доля тилозина	от 800 до 1100 включ.	6

\*Соответствует границам относительной погрешности при доверительной вероятности  $P=0,95$

проведенных измерений содержания тилозина двумя методами отмечена сходимос ть результатов в пределах погрешности методик.

С учетом того, что измерение содержания тилозина в субстанции тилозина тартрата методом ВЭЖХ имеет меньшие трудозатраты, а также более высокую точность определения, она выбрана для проведения дальнейших работ по разработке СО тилозина. Метод ВЭЖХ применяли для оценки аттестованного значения массовой доли тилозина в СО, изучения стабильности и однородности СО.

**Определение аттестованного значения стандартного образца и оценивание стандартной неопределенности от способа определения аттестованного значения**

Аттестуемая характеристика, по которой проводили определение аттестованного значения стандартного образца состава тилозина тартрата – массовая доля тилозина, мкг/мг.

В целях определения аттестованного значения СО в отобранных случайным образом пробах материала измеряли массовую долю тилозина согласно разработанной и аттестованной методике МУ А-1/065 при различных уровнях промежуточной прецизионности, как было описано выше.

Оценку полученных результатов для установления аттестованного значения и стандартной неопределенности

от способа определения аттестованного значения СО проводили в соответствии с РМГ 93–2015. Полученное значение аттестованной характеристики СО, стандартной неопределенности от способа определения аттестованного значения СО приведены в табл. 3.

Полученные результаты далее были применены при оценивании расширенной неопределенности аттестованного значения стандартного образца состава тилозина тартрата.

**Исследование однородности материала стандартного образца**

Изучение однородности материала СО проводили одновременно с определением аттестованного значения. Учитывая то, что материал–кандидат СО является дисперсным материалом, исследование однородности выполняли путем многократных измерений аттестованного значения в нескольких пробах, отобранных случайным образом от всего объема материала СО. Так, от всей приготовленной партии отбирали ампулы с материалом ( $N=12$ ), из которых затем путем взвешивания брали необходимое количество для проведения измерений ( $J=2$ ) в условиях повторяемости.

Операции с пробами и измерения массовой доли тилозина проводили в соответствии с методикой измерений МУ А-1/065, описанной выше.

Обработку полученных результатов проводили согласно схеме однофакторного дисперсионного анализа

Таблица 3. Результаты определения аттестованного значения стандартного образца состава тилозина тартрата, стандартной неопределенности от способа характеристики аттестованного значения стандартного образца

Table 3. The results of determining the certified value of the certified reference material for the composition of tylosin tartrate, the standard uncertainty from the method of characterizing the certified value of the certified reference material

Аттестуемая характеристика	Аттестованное значение стандартного образца $\hat{A}$ , мкг/мг	Стандартная неопределенность от способа характеристики $\hat{A}$ СО, $u_{char}$
Массовая доля тилозина, мкг/мг	968,9	15,78 мкг/мг

в соответствии с положениями РМГ 93–2015. Результаты оценивания неоднородности материала СО состава тилозина тартрата приведены в табл. 4.

Полученные результаты использовали при оценивании расширенной неопределенности аттестованного значения СО.

### **Исследование стабильности материала стандартного образца**

Для изучения стабильности, с целью определения срока годности и условий хранения СО, а также стандартной неопределенности от нестабильности материала СО использовали способ изохронного исследования стабильности «методом ускоренного старения» с учетом положений РМГ 93–2015 и ГОСТ ISO Guide 35–2015. Принцип данного метода заключается в усилении воздействия факторов, вызывающих тренд аттестованной характеристики за период времени, намного меньше срока годности СО.

Для расчета времени старения применяли правило Вант-Гоффа для медленных реакций: скорость реакции при нагреве на 10 °С увеличивается в 2–4 раза, в соответствии РМГ 93–2015.

Для изучения долговременной и кратковременной стабильности случайным образом отбирали заранее рассчитанное количество необходимых экземпляров СО и закладывали их при пониженных и повышенных температурах.

В качестве предполагаемых условий хранения выбрали следующие условия: СО хранится в запаянных ампулах, отдельно от продуктов питания и кормов, в сухом, защищенном от света месте при температуре от +4 °С до -18 °С.

Для исследования стабильности отбирали 13 экземпляров СО, закладывали при пониженных

и повышенных температурах для изучения долговременной стабильности.

Продолжительность изучения стабильности рассчитывали на основе предполагаемого срока годности СО – 4 года и фиксированных значений температуры хранения. Продолжительность исследования стабильности  $\tau$  оценивали по формуле:

$$\tau = \frac{T}{2^{\frac{t_1 - t_0}{10}}}, \quad (1)$$

где  $T$  – предполагаемый срок годности экземпляра СО;

$t_0, t_1$  – температура хранения материала СО и температура хранения СО при ускоренном старении соответственно.

Период исследования стабильности при температурах предполагаемых условий хранения +4 °С и повышенной температуре +43 °С составил 96 дней. Измерения проводили через равные промежутки времени один раз в двенадцать дней.

Результаты оценивания долговременной стабильности материала СО представлены в табл. 5.

Для оценки влияния низких температур отбирали 5 экземпляров СО и помещали в морозильную камеру бытового холодильника при температуре -18 °С. Измерения значений аттестуемой характеристики проводили один раз в пять дней.

Все измерения проводили в условиях повторяемости по методике измерений МУ А-1/065, выполненных для установления аттестованного значения в соответствии с вышеописанными параметрами хроматографического анализа.

Обработку полученных результатов проводили в соответствии с ГОСТ ISO Guide 35–2015.

Таблица 4. Результаты оценивания неоднородности материала стандартного образца состава тилозина тартрата

Table 4. The results of assessing the heterogeneity of the certified reference material for the composition of tylosin tartrate

Аттестуемая характеристика	Результаты промежуточных расчетов				Стандартная неопределенность от неоднородности материала СО, $u_h$ , мкг/мг (абсолютная)
	$SS_e$	$SS_h$	$\overline{SS}_e$	$\overline{SS}_h$	
Массовая доля тилозина, мкг/мг	203,50	1838,46	16,96	167,13	8,67

$SS_e$  – сумма квадратов отклонений результатов измерений от средних значений каждой пробы;

$SS_h$  – сумма квадратов отклонений средних результатов для каждой пробы от среднего арифметического значения всех результатов измерений;

$\overline{SS}_e$  – квадрат стандартного отклонения средних результатов по пробам;

$\overline{SS}_h$  – квадрат стандартного отклонения средних результатов между пробами.

Таблица 5. Результаты оценивания долговременной стабильности материала стандартного образца состава тилозина тартрата

Table 5. The results of assessing the long-term stability of the certified reference material for the composition of tylosin tartrate

Период времени, дни	Предполагаемый срок годности, Т, дни	Массовая доля тилозина, мкг/ мг	Стандартная неопределенность от нестабильности стандартного образца, $u_{stab}$ , мкг/мг
12	178,8	973	3,41
24	357,6	965	
36	536,4	968	
48	715,2	971	
60	894,0	968	
72	1072,8	969	
84	1251,6	968	
96	1430,4	976	

Для расчета стандартного отклонения, связанного с наклоном графической зависимости массовой доли тилозина от времени, использовали формулу:

$$s(b_1) = \frac{s}{\sqrt{\sum_{i=1}^n (X_i - \bar{X})^2}}, \quad (2)$$

где  $s$  – стандартное отклонение точек от линии;

$s(b_1)$  – стандартное отклонение  $b_1$ ;

$X_j$  – количество дней при естественном хранении, соответствующее дням при «ускоренном» старении, дни;

$\bar{X}$  – среднее количество дней при естественном хранении, дни.

Для оценки уровня наклона применяли неравенство:

$$|b_1| < t_{0,95, n-2} \cdot s(b_1), \quad (3)$$

где  $t_{0,95, n-2}$  – критерий Стьюдента ( $t$ -критерий) для  $n - 2$  степеней свободы и  $p = 0,95$  (95% доверительный уровень);

$s(b_1)$  – стандартное отклонение  $b_1$ ;

$b_1$  – наклон графической зависимости.

Результаты расчетов представлены в табл. 6.

Полученные данные свидетельствуют о выполнении неравенства согласно формуле 3 и позволяют заключить, что наклоны незначительные, и, следовательно, нестабильность материала СО не наблюдается.

По результатам проведенных исследований контроля стабильности и испытаний по оценке влияния пониженной температуры  $-18$  °С установлен срок годности СО тилозина тартрата 4 года при хранении при температуре от  $+4$  °С до  $-18$  °С.

Таблица 6. Результаты изучения стабильности СО состава тилозина тартрата и оценки влияния пониженных температур

Table 6. The results of studying the stability of the certified reference material for the composition of tylosin tartrate and assessing the effect of low temperatures

Показатель	Изучение стабильности в условиях «ускоренного старения» при повышенной температуре (при $+43$ °С)	Исследования влияния пониженных температур на материал стандартного образца (при $-18$ °С)
$s(b_1)$	0,00239	0,004887
Критерий Стьюдента ( $t$ -критерий) для $(n - 2)$ , $t_{0,95, n-2}$	2,365, при $n=7$	2,776, при $n=4$
$ b_1  < t_{0,95, n-2} \cdot s(b_1)$	$10,00201 < 0,00565$	$10,0013741 < 0,013567$

Для установления метрологических характеристик СО оценивали стандартную неопределенность от нестабильности  $u_{stab}$  в момент времени  $t$  по формуле:

$$u_{stab} = s(b_1) \cdot T = 3,41 \text{ мкг/мг}, \quad (4)$$

где  $s(b_1)$  – стандартное отклонение  $b_1$ ;

$T$  – предполагаемый срок годности СО, дни.

Полученное значение  $u_{stab}$  учитывали при определении расширенной неопределенности аттестованного значения СО.

#### **Метрологические характеристики стандартного образца**

Расширенную неопределенность аттестованного значения СО состава тилозина тартрата рассчитывали согласно РМГ 93–2015 по формуле:

$$U(\hat{A}) = 2 \cdot \sqrt{u_{char}^2 + u_h^2 + u_{stab}^2}, \quad (5)$$

где  $U(\hat{A})$  – расширенная неопределенность при коэффициенте охвата  $k = 2$ ;

$u_{char}$  – стандартная неопределенность от способа установления аттестованного значения материала стандартного образца;

$u_h$  – стандартная неопределенность от неоднородности материала стандартного образца;

$u_{stab}$  – стандартная неопределенность от нестабильности материала стандартного образца.

Полученные нормированные метрологические характеристики разработанного СО приведены в табл. 7.

В рамках испытаний в целях утверждения типа СО была обеспечена прослеживаемость результатов измерений к единице величины «массовая доля», воспроизводимой ГЭТ 208–2019, путем проведения подтверждающих измерений массовой доли основного вещества на Государственном вторичном эталоне единиц массовой доли и массовой (молярной) концентрации органических компонентов в жидких и твердых веществах и материалах на основе газовой и жидкостной хроматографии ГВЭТ 208–1–2016 [46].

#### **Заключение**

По результатам проведенного исследования разработан СО утвержденного типа состава тилозина тартрата ГСО 11632–2020. Материал СО представляет собой субстанцию тилозина тартрата, гигроскопичный порошок от белого до слегка желтого цвета; материал расфасован по  $(50 \pm 10)$  мг в запаянные стеклянные ампулы, снабженные этикеткой. Нормированные метрологические характеристики: массовая доля тилозина 800–1100 мкг/мг, относительная расширенная неопределенность при  $k = 2$ ,  $P = 0,95$  равна 6%. СО хранится в запаянных ампулах, отдельно от продуктов питания и кормов, в сухом, защищенном от света месте при температуре от  $+4^\circ\text{C}$  до  $-18^\circ\text{C}$ , срок годности СО 4 года.

Для достижения поставленной цели решены следующие задачи: осуществлен входной контроль материала; определена процедура аттестации СО; проведены испытания в целях утверждения типа и установлены метрологические характеристики СО.

Для установления содержания аттестованного значения СО применяли два метода: микробиологический метод диффузии в агар и метод ВЭЖХ. Но так как методика количественного определения аттестованного значения измеряемой величины (массовой доли тилозина) методом ВЭЖХ имеет более высокую точность по сравнению с методикой, основанной на микробиологическом методе, измерения проводили методом ВЭЖХ. При этом по результатам проведенных измерений содержания тилозина двумя методами отмечена сходимость результатов в пределах погрешности методик. В соответствии с РМГ 93–2015 и ГОСТ ISO Guide 35–2015 оценена стандартная неопределенность аттестованного значения СО от метода характеристики, от неоднородности и от нестабильности материала. Рассчитана расширенная неопределенность аттестованного значения. Установлена прослеживаемость результатов измерений к единице величины «массовая доля», воспроизводимой ГЭТ 208–2019, обеспечена путем проведения подтверждающих измерений массовой доли основного вещества на ГВЭТ 208–1–2016.

Таблица 7. Нормированные метрологические характеристики стандартного образца состава тилозина тартрата

Table 7. Normalized metrological characteristics of the certified reference material for the composition of tylosin tartrate

Аттестуемая характеристика	Интервал допускаемых аттестованных значений СО, мкг/мг	Допускаемые значения относительной расширенной неопределенности при $k = 2$ , %
Массовая доля тилозина	от 800 до 1100 включ.	6

Теоретическая значимость проведенного исследования заключается в том, что результаты исследовательской части могут быть использованы для метрологического обеспечения измерений, касающихся безопасности пищевой продукции, на которые распространяются технические регламенты ТР ТС 034/2013, ТР ТС 021/2011, и качества лекарственных препаратов для ветеринарного применения.

Практическая значимость полученных результатов позволяет расширить возможность аттестации методик измерений и контроля точности результатов измерений массовой доли тилозина в лекарственных средствах ветеринарного применения, в продуктах питания и продовольственном сырье, кормах для животных, объектах окружающей среды. СО может также использоваться для определения подлинности тилозина в лекарственных средствах и определения чувствительности патогенных микроорганизмов к тилозину.

**Благодарности:** Исследования выполнены в ФГБУ «ВГНКИ» в рамках научно-исследовательской работы по теме «Разработка государственных стандартных образцов (ГСО) тилозина и доксициклина» (2019–2020 гг.) (государственная работа «Проведение прикладных научных исследований»). Все измерения проводились с использованием оборудования ФГБУ «ВГНКИ».

**Acknowledgments:** The research was carried out at the Russian State Center for Animal Feed and Drug Standardization and Quality (VGNKI) as part of the research work on the project «Development of certified reference materials (GSO) of tylosin and doxycycline» (2019–2020) as part of the State work «Applied scientific research». All measurements were carried out using the equipment of the Russian State Center for Animal Feed and Drug Standardization and Quality.

**Вклад соавторов:** Гуляева А. Ю. – общее руководство исследования, разработка концепции исследования, сбор и анализ экспериментальных данных, сбор литературных данных, оформление документов по испытаниям СО в целях утверждения типа, написание черного варианта статьи; Хрущев А. Ю. – получение и анализ

экспериментальных данных по ИК-спектроскопии, проверка и редакция текста статьи; Колячкина С. В. – проведение исследовательских работ, разработка методики, получение экспериментальных данных; Муравьева В. Б. – проведение исследовательских работ, разработка методики, получение экспериментальных данных; Антонова С. В. – сбор литературных данных, проверка и редакция текста статьи.

**Contribution of the authors:** Gulyaeva A. Yu. – general research management, development of the research concept, collection and analysis of experimental data, collection of literature data, preparation of documents on RM tests for type approval, writing a draft of the article; Khrushchev A. Y. – acquisition and analysis of experimental data on IR spectroscopy, revision of the text; Kolyachkina S. V. – conducting research, developing methods, experimental data acquisition; Muravieva V. B. – conducting research, developing methods, experimental data acquisition; Antonova S. V. – collection of literary data, revision of the text.

**Конфликт интересов:** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. Материал статьи подготовлен на основе доклада, представленного на V Международной научной конференции «Стандартные образцы в измерениях и технологиях» (Екатеринбург, 13–16 сентября 2022 г.). Материал статьи допущен к публикации после доработки материалов тезисов доклада, оформления статьи и проведения процедуры рецензирования. Переводная версия статьи на английском языке планируется к публикации в книге Sobina E. et al. (eds.). Reference Materials in Measurement and Technology. RMMT 2022. Switzerland: Springer, Cham.

**Conflict of interest:** The authors declare no conflict of interest. The material of the article was prepared on the basis of the report presented at the V International Scientific Conference «Reference Materials in Measurement and Technology» (Yekaterinburg, September 13–16, 2022). A translated version of the article in English is planned for publication in the book Sobina E. Et al. (eds.). Reference Materials in Measurement and Technology. RMMT 2022. Switzerland: Springer, Cham.

## СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Третьякова О. С., Заднипрный И. В. Отечественная система государственного контроля качества лекарственных средств и изделий медицинского назначения на современном этапе // Таврический медико-биологический вестник. 2021. Т. 24, № 4. С. 59–68. <https://doi.org/10.37279/2070-8092-2021-24-4-59-68>
2. Antibiotic use in agriculture and its consequential resistance in environmental sources: potential public health implications / C. Manji-Loh [et al.] // *Molecules*. 2018. Vol. 23, № 4. P. 795. <https://doi.org/10.3390/molecules23040795>
3. Health concerns and management of select veterinary drug residues / R. E. Baynes [et al.] // *Food and Chemical Toxicology*. 2016. Vol. 88. P. 112–122. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2015.12.020>

4. *Bacanli M., Basaran N.* Importance of antibiotic residues in animal food // *Food and Chemical Toxicology*. 2019. Vol. 2, № 125. P. 462–466. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2019.01.033>
5. *Castanon J. I. R.* History of the use of antibiotic as growth promoters in european poultry feeds // *Poultry Science*. 2007. Vol. 86. P. 2466–2471. <https://doi.org/10.3382/ps.2007-00249>
6. *Mark G.* Tylosin. In: *Saunders Handbook of Veterinary Drugs (Fourth Edition). Small and Large Animal*. 2016. P. 826–827. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-24485-5.00579-9>
7. *Толкач Н. Г.* Лечение телят, больных гастроэнтеритом, с использованием тилозиновых антибиотиков // *Ученые записки учреждения образования витебская ордена знак почета государственная академия ветеринарной медицины*. 2012. Т. 48, № 1. С. 145–148.
8. *Макаров Д. А., Комаров А. А., Селимов Р. Н.* Обеспечение химической безопасности пищевой продукции в Российской Федерации // *Контроль качества продукции*. 2017. № 5. С. 21–26.
9. Разработка стандартного образца состава тилозина тартрата / Гуляева А. Ю. [и др.] // *Стандартные образцы в измерениях и технологиях : тезисы докладов V Международной научной конференции, 13–16 сентября 2022 г., Екатеринбург*. Екатеринбург: ФГУП «ВНИИМ им. Д. И. Менделеева», 2022. С. 57–58.
10. *Зайнуллина А. Р., Петухова Е. В., Яковлева Г. Ю.* Создание микробиологического экспресс – метода определения антибиотиков в молоке // *Вестник технологического университета*. 2017. Т. 20, № 21. С. 119–122.
11. Разработка экспресс-методики для определения тилозина в продукции животноводства / Бакай К. А. [и др.] // *Труды Всероссийского НИИ экспериментальной ветеринарии им. Я. П. Коваленко*. 2021. Т. 82. С. 34–39. <https://doi.org/10.31016/viev-2021-18-4>
12. *Чаллыгина О. С., Просеков А. Ю., Белова Д. Д.* Определение остаточного количества антибиотиков в продуктах животного происхождения // *Вестник Воронежского государственного университета инженерных технологий*. 2022. Т. 84, № 1. С. 140–148. <https://doi.org/10.20914/2310-1202-2022-1-140-148>
13. Antibiotic residues and mycotoxins in raw milk in Punjab 15 (India): A rising concern for food safety / P. Moudgil [et al.] // *Journal of Food Science and Technology*. 2019. Vol. 56, № 11. P. 5146–5151. <https://doi.org/10.1007/s13197-019-03963-8>
14. *Мельникова О. А.* Понятие фальсифицированных, контрафактных и недоброкачественных лекарственных препаратов с позиции права // *Медицинское право*. 2020. № 2. С. 29–36.
15. *Иликбаева Е. С.* Фальсифицированные лекарственные средства для ветеринарного применения как компонент предмета преступления, предусмотренного в ст. 238.1 уголовного кодекса Российской Федерации // *Теория и практика общественного развития*. 2018. № 5. С. 144–146. <https://doi.org/10.24158/tipor.2018.5.29>
16. Tylosin content in meat and honey samples over a two-year period in Croatia / B. S. Kolanović [et al.] // *Journal of Immunoassay and Immunochemistry*. 2014. Vol. 35, № 1. P. 37–47. <https://doi.org/10.1080/15321819.2013.784198>
17. *Татарчук О. П.* Тилозин тартрат: рациональная антибиотикотерапия // *Ветеринария*. 2004. № 4. С. 11–12.
18. *Толкач Н. Г.* Лечение телят, больных гастроэнтеритом, с использованием тилозиновых антибиотиков // *Ученые записки учреждения образования Витебская государственная академия ветеринарной медицины*. 2012. Т. 48, № 1. С. 145–148.
19. *Cháfer-Pericás C., Maquieira A., Puchades R.* Fast screening methods to detect antibiotic residues in food samples // *TrAC Trends in Analytical Chemistry*. 2010. Vol. 29, № 9. P. 1038–1049. <https://doi.org/10.1016/j.trac.2010.06.004>
20. Monitoring and detection of antibiotic residues in animal derived foods: Solutions using aptamers / Y. Liu [et al.] // *Trends in Food Science & Technology*. 2022. Vol. 125. P. 200–235. <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2022.04.008>
21. Стандартные образцы антибактериальных веществ утвержденного типа: принцип разработки / А. Ю. Гуляева [и др.] // *Эталоны. Стандартные образцы*. 2020. Т. 16, № 4. С. 27–38. <https://doi.org/10.20915/2687-0886-2020-16-4-27-38>
22. Determination of tylosin, spiramycin, and erythromycin residues in Egyptian buffaloes' meat by thin-layer chromatography-bioautography / M. B. M. Ahmed [et al.] // *Journal of Planar Chromatography – Modern TLC*. 2013. Vol. 26, № 5. P. 409–416. <https://doi.org/10.1556/JPC.26.2013.5.4>
23. Вольтамперометрический способ определения тилозина тартрата в лекарственных препаратах, применяемых в ветеринарии / В. И. Дерябина [и др.] // *Достижения науки и техники АПК*. 2014. № 2. С. 72–74.
24. Determination of six macrolide antibiotics in chicken sample by liquid chromatography-tandem mass spectrometry based on solid phase extraction / C. Lan [et al.] // *Journal of Analytical Methods in Chemistry*. 2019. P. 6849457. <https://doi.org/10.1155/2019/6849457>
25. Rapid RP HPLC method with PDA detection for tylosin determination in liquid samples / Z. Yaneva [et al.] // *Trakia Journal of Sciences*. 2015. Vol. 13. P. 309–314. <https://doi.org/10.15547/tjs.2015.s.02.066>
26. *Przenioslo-Siwczyńska M., Grelik A., Kwiatek K.* Identification and quantification of tylosin in animal feed by liquid chromatography combined with electrospray ionisation mass spectrometry // *Journal of Veterinary Research*. 2020. Vol. 64. P. 299–304. <https://doi.org/10.2478/jvetres-2020-0031>
27. Стандартные образцы в области ветеринарии / А. Ю. Гуляева [и др.] // *Стандартные образцы в измерениях и технологиях: сборник трудов III международной научной конференции, 11–14 сентября 2018 г., Екатеринбург*. Екатеринбург: ФГУП УНИИМ, 2018. С. 54–55.
28. Preparation and characterisation of in-house reference material of tylosin in honey and results of a proficiency test / D. A. Bohm [et al.] // *Analitica Chimica Acta*. 2011. Vol. 700, № 1–2. P. 58–62. <https://doi.org/10.1016/j.aca.2011.01.058>

29. Осинцева Е. В., Медведевских С. В. Тенденции в области стандартных образцов в России. Эталоны // Стандартные образцы. 2015. № 4. С. 3–21. <https://doi.org/10.20915/2077-1177-2015-0-4-3-21>
30. Осинцева Е. В. Тенденции и перспективы развития номенклатуры стандартных образцов в Российской Федерации // Стандартные образцы в измерениях и технологиях: сборник трудов II международной научной конференции, 14–18 сентября 2015, Екатеринбург. Екатеринбург: ФГУП УНИИМ, 2015. С. 68–70.
31. Студенок В. В., Кремлева О. Н. Стандартные образцы в области здравоохранения и фармацевтической промышленности. Механизмы планирования необходимой номенклатуры стандартных образцов // Проблемы метрологического обеспечения в здравоохранении и производстве медицинской техники: сборник тезисов докладов IX научно-технической конференции, 26–30 сентября 2022, Сочи. Москва: ФГУП ВНИИОФИ, 2019. С. 47–49.
32. Студенок В. В., Кремлева О. Н. Стандартные образцы в системе метрологического обеспечения количественного анализа // Заводская лаборатория. Диагностика материалов. 2019. Т. 85, № 1(II). С. 130–134. <https://doi.org/10.26896/1028-6861-2019-85-1-II-130-134>
33. Тарасевич Б. Н. ИК спектры основных классов органических соединений. Справочные материалы. М.: МГУ имени М. В. Ломоносова, 2012. С. 4–31.
34. Купцов А. Х., Жижин Г. Н. Фурье-спектры комбинационного рассеяния и инфракрасного поглощения полимеров. Справочник. М.: Физматлит, 2001. С. 26–29.
35. Baibing L., Julian M., Elaine B. M. Generalized partial least squares regression based on the penalized minimum norm projection // Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems. 2004. Vol. 72, № 1. P. 21–26. <https://doi.org/10.1016/j.chemolab.2004.01.026>
36. Кулешова С. И. Определение активности антибиотиков методом диффузии в агар // Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. 2015. № 3. С. 13–17.
37. Validation method for determining enrofloxacin and tylosin levels in broiler liver, kidney, and muscle using high-performance liquid chromatography / W. A. Dwi [et al.] // Veterinary World. 2022. Vol. 15, № 2. P. 268–274. <https://doi.org/10.14202/vetworld.2022.268-274>
38. Fast and robust simultaneous determination of three veterinary antibiotics in groundwater and surface water using a tandem solid-phase extraction with high-performance liquid chromatography-UV detection / P. A. Blackwell [et al.] // Journal of Chromatography A. 2004. № 1045, № 1–2. P. 111–117. <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2004.05.063>
39. Разработка государственного вторичного эталона и стандартных образцов состава на основе жидкостной и газовой хроматографии / О. С. Шохина [и др.] // Эталоны. Стандартные образцы. 2017. Т. 13, № 1. С. 9–26. <https://doi.org/10.20915/2077-1177-2017-13-1-9-26>

## REFERENCE

1. Tretyakova O. S., Zadnipyany I. V. The domestic system of state quality control of medicines and medical devices at the present stage. *Tauride Medical and Biological Bulletin*. 2021;24(4):59–68. (In Russ.). <https://doi.org/10.37279/2070-8092-2021-24-4-59-68>
2. Manyi-Loh C., Mamphweli S., Meyer E., Okoh A. Antibiotic use in agriculture and its consequential resistance in environmental sources: potential public health implications. *Molecules*. 2018;23(4):795. <https://doi.org/10.3390/molecules23040795>
3. Baynes R. E., Dedonder K., Kissell L., Mzyk D., Marmulak T., Smith G. et al. Health concerns and management of select veterinary drug residues. *Food and Chemical Toxicology*. 2016;88:112–122. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2015.12.020>
4. Bacanlı M., Basaran N. Importance of antibiotic residues in animal food. *Food and Chemical Toxicology*. 2019;2(125):462–466. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2019.01.033>
5. Castanon J. I. R. History of the use of antibiotic as growth promoters in european poultry feeds. *Poultry Science*. 2007;86:2466–2471. <https://doi.org/10.3382/ps.2007-00249>
6. Mark G. Tylosin. In: Saunders Handbook of Veterinary Drugs (Fourth Edition). Small and Large Animal. 2016. P. 826–827. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-24485-5.00579-9>
7. Tolkach N. G. Treatment of calves, gastroenteritis patients, using тилозиновых antibiotics. *Transactions of the educational establishment “Vitebsk the Order of “the Badge of Honor” State Academy of Veterinary Medicine”*. 2012;48(1):145–148. (In Russ.).
8. Makarov D. A., Komarov A. A., Selimov R. N. Ensuring the chemical safety of food products in the Russian Federation. *Product quality control*. 2017;(5):21–26. (In Russ.).
9. Gulyaeva A. Yu., Akmaev E. R., Muravieva V. B., Khrushchev A. Yu., Soboleva N. I., Bondarenko V. O. et al. Development of the certified reference material for tylosine tartrate. In: *Reference Materials in Measurement and Technology: Proceedings V International Scientific Conference*, 13–16 September 2022, Yekaterinburg, Russia. Yekaterinburg: VNIIM; 2022. Vol. Ru. p. 57–58. (In Russ.).
10. Zainullina A. R., Petuhova E. V., Yakovleva G. Y. Creation of a microbiological express method for the determination of antibiotics in milk. *Bulletin of the Technological University*. 2017;20(21):119–122 (In Russ.).
11. Bakai K. A., Priyma A. D., Safronova V. A., Nesterenko I. S. Development of an express method for the determination of tylosin in livestock products. *Proceedings of the All-Russian Research Institute of Experimental Veterinary Medicine named after Ya. R. Kovalenko*. 2021;(82):34–39. (In Russ.). <https://doi.org/10.31016/viev-2021-18-4>
12. Chaplygina O. S., Prosekov A. Y., Belova D. D. Determination of antibiotic residues in animal products. *Proceedings of the Voronezh State University of Engineering Technologies*. 2022;84(1):140–148. (In Russ.). <https://doi.org/10.20914/2310-1202-2022-1-140-148>

13. Moudgil P., Bedi J. S., Aulakh R. S., Wang M.– L. et al. Antibiotic residues and mycotoxins in raw milk in Punjab 15 (India): A rising concern for food safety. *Journal of Food Science and Technology*. 2019;56(11):5146–5151. <https://doi.org/10.1007/s13197-019-03963-8>
14. Melnikova O. A. The concept of falsified, counterfeit and poor-quality medicinal products from the legal standpoint. *Medical Law*. 2020;(2):29–36. (In Russ.).
15. Ilikbaeva E. S. Counterfeit animal drugs as a component of a target of crime stipulated in article 238.1 of the Criminal code of the Russian federation. *Theory and Practice of Social Development*. 2018;5:144–146. <https://doi.org/10.24158/tipor.2018.5.29>
16. Kolanović B. S., Bilandžić N., Varenina I., Božić D. Tylosin content in meat and honey samples over a two-year period in Croatia. *Journal of Immunoassay and Immunochemistry*. 2014;35(1):37–47. <https://doi.org/10.1080/15321819.2013.784198>
17. Tatarchuk, O. P. Tylosin tartrate: rational antibiotic therapy. *Veterinary*. 2004;4:11–12.
18. Tolkach, N. G. Treatment of calves, gastroenteritis patients, using тилозиновых antibiotics. *Transactions of the educational establishment “Vitebsk the Order of “the Badge of Honor» State Academy of Veterinary Medicine”*. 2012;48(1):145–148. (In Russ.).
19. Cháfer-Pericás C., Maquieira A., Puchades R. Fast screening methods to detect antibiotic residues in food samples. *TrAC Trends in Analytical Chemistry*. 2010;29(9):1038–1049. <https://doi.org/10.1016/j.trac.2010.06.004>
20. Liu Y., Deng Y., Li S., Chow F. W.-N., Liu M. Monitoring and detection of antibiotic residues in animal derived foods: Solutions using aptamers. *Trends in Food Science & Technology*. 2022;125:200–235. <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2022.04.008>
21. Gulyaeva A. Yu., Kis I. V., Kolyachkina S. V., Khrushchev A. Y. Certified reference materials of antibacterial substances: principle of development. *Measurement standards. Reference materials*. 2020;16(4):27–38. (In Russ.). <https://doi.org/10.20915/2687-0886-2020-16-4-27-38>
22. Ahmed M. B. M., Sree Y. H. A., Abdel-Fattah S. M. et al. Determination of tylosin, spiramycin, and erythromycin residues in Egyptian buffaloes' meat by thin-layer chromatography-bioautography. *Journal of Planar Chromatography – Modern TLC*. 2013;26(5):409–416. <https://doi.org/10.1556/JPC.26.2013.5.4>
23. Deryabina V. I., Nyung Ph. K., Akeneev Yu. A., Safonov D. N. Voltammetric method for the determination of tylosin tartrate in drugs used in veterinary medicine. *Achievements of science and technology of the APK*. 2014;2:72–74. (In Russ.).
24. Lan C., Yin D., Yang Z., Zhao W., Chen Y., Zhang W. et al. Determination of six macrolide antibiotics in chicken sample by liquid chromatography-tandem mass spectrometry based on solid phase extraction. *Journal of Analytical Methods in Chemistry*. 2019:6849457. <https://doi.org/10.1155/2019/6849457>
25. Yaneva Z., Georgieva N., Koinarski V. and Petrova D. Rapid RP HPLC method with PDA detection for tylosin determination in liquid samples. *Trakia Journal of Sciences*. 2015;13:309–314. <https://doi.org/10.15547/tjs.2015.s.02.066>
26. Przeniosło-Siwczyńska M., Grelik A., Kwiątek K. Identification and quantification of tylosin in animal feed by liquid chromatography combined with electrospray ionisation mass spectrometry. *Journal of Veterinary Research*. 2020;64:299–304. <https://doi.org/10.2478/jvetres-2020-0031>
27. Guljaeva A. Ju., Kis I. V., Koljachkina S. V., Komarov A. A. Veterinary reference materials. In: *Reference Materials in Measurement and Technology: Proceedings III International Scientific Conference*, 11–14 September 2018, Yekaterinburg, Russia. Yekaterinburg: UNIIM; 2018, Vol. Ru, 54–55 pp. (In Russ.).
28. Bohm D. A., Stachel C. S., Hackenberg R., Gowik P. Preparation and characterisation of in-house reference material of tylosin in honey and results of a proficiency test. *Analitica Chimica Acta*. 2011;700(1–2):58–62. <https://doi.org/10.1016/j.aca.2011.01.058>
29. Osintseva E. V., Medvedevskikh S. V. Trends in field of reference materials in Russia. *Measurement Standards. Reference Materials*. 2015;(4):3–21. (In Russ.). <https://doi.org/10.20915/2077-1177-2015-0-4-3-21>
30. Osintseva E. V. Trends for development of reference material list in the Russian Federation. In: *Reference Materials in Measurement and Technology: Proceedings II International Scientific Conference*, 14–18 September 2015, Yekaterinburg, Russia. Yekaterinburg: UNIIM; 2015. P. 68–70. (In Russ.).
31. Studenok V. V., Kremleva O. N. Reference materials in the healthcare and pharmaceutical industries. Mechanisms for planning the necessary range of reference materials. In: *Problems of Metrological Support in Healthcare and the Production of Medical Equipment: Collection of Abstracts of the IX Scientific and Technical Conference*, 26–30 September 2022, Sochi, Russia. Moscow: VNIIOFI; 2019. P. 47–49. (In Russ.).
32. Studenok V. V., Kremleva O. N. Reference materials in the system of metrological assurance of quantitative analysis. *Industrial laboratory. Diagnostics of materials*. 2019;85(1(II)):130–134. (In Russ.). <https://doi.org/10.26896/1028-6861-2019-85-1-II-130-134>
33. Tarasevich B. N. IR spectra of the main classes of organic compounds. Reference materials. Moscow: Lomonosov Moscow State University; 2012. P. 4–31. (In Russ.).
34. Kupcov A. H., Zhizhin G. N. Fourier transform spectra and infrared absorption spectra of polymers. Directory. Moscow: Fizmatlit; 2001. P. 26–29. (In Russ.).
35. Baibing L., Julian M., Elaine B. M. Generalized partial least squares regression based on the penalized minimum norm projection. *Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems*. 2004;72(1):21–26. <https://doi.org/10.1016/j.chemolab.2004.01.026>
36. Kuleshova S. I. Testing activity of antibiotics by agar diffusion. *Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products Bulletin*. 2015;(3):13–17. (In Russ.).
37. Dwi W. A., Dwi A. R., Muhtar P. A., Haryanto A., Fitriana I. Validation method for determining enrofloxacin and tylosin levels in broiler liver, kidney, and muscle using high-performance liquid chromatography. *Veterinary World*. 2022;15(2):268–274. <https://doi.org/10.14202/vetworld.2022.268-274>

38. Blackwell P. A., Lützhøft H.-Ch. H., Ma H.-P., Halling-Sørensen B., Boxall A., Kay P. Fast and robust simultaneous determination of three veterinary antibiotics in groundwater and surface water using a tandem solid-phase extraction with high-performance liquid chromatography-UV detection. *Journal of Chromatography A*. 2004;1045(1–2):111–117. <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2004.05.063>
39. Shokhina O. S., Medvedevskikh M. Yu., Krasheninina M. P., Makarova S. G., Krylov A. I., Tkachenko I. Yu. et al. Development of the state secondary measurement standard and certified reference materials for composition on the basis of liquid and gas chromatography. *Measurement Standards. Reference Materials*. 2017;13(1):9–26. (In Russ.). <https://doi.org/10.20915/2077-1177-2017-13-1-9-26>

## БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

- European Pharmacopoeia. 10th Ed. Version 1.7.0. [сайт]. URL: <https://pheur.edqm.eu/home> (дата обращения 17.10.2022).
- The United States Pharmacopeia (USP-NF) [сайт]. URL: [https://www.uspnf.com/?\\_ga=2.152377017.1610502470.1668417205-1574086427.1658212481](https://www.uspnf.com/?_ga=2.152377017.1610502470.1668417205-1574086427.1658212481). (дата обращения 17.10.2022).
- Ветеринарные препараты. URL: <https://vetsnab.info/veterinarnye-preparaty/> (по состоянию на 15 июля 2022).
- ГОСТ Р 8.563-2009 Государственная система обеспечения единства измерений. Методики (методы) измерений = State system for ensuring the uniformity of measurements. Procedures of measurements. М. : Стандартинформ, 2019. 16 с.
- ГОСТ ISO Guide 35-2015. Стандартные образцы. Общие и статистические принципы сертификации (аттестации) = Reference materials. General and statistical principles for certification. М. : Стандартинформ, 2017. 58 с.
- ГОСТ 8.315-2019 Государственная система обеспечения единства измерений. Стандартные образцы состава и свойств веществ и материалов. Основные положения = State system for ensuring the uniformity of measurements. Reference materials of composition and properties of substances and materials. Basic principles. М. : Стандартинформ, 2019. 34 с.
- Государственная Фармакопея Российской Федерации: XIV издание. В 4 т. М.: Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2018. URL: <https://minzdrav.gov.ru/poleznye-resursy/xiv-izdanie-gosudarstvennoy-farmakopei-rossiyskoy-federatsii>
- Государственный реестр лекарственных средств для ветеринарного применения // Гален 2.5.7. URL: <https://galen.vetr.ru/#/registry/pharm/registry?page=1> (по состоянию на 15 июля 2022).
- Государственный реестр ветеринарных препаратов и кормовых добавок Республики Казахстан. URL: <https://www.gov.kz/memleket/entities/moa/documents/details/12060?lang=ru>. (по состоянию на 13 октября 2022 года)
- МУ А-1/063 Методика измерений содержания тилозина в субстанции тилозина тартрата микробиологическим методом // Федеральный информационный фонд по обеспечению единства измерений. URL: <https://fgis.gost.ru/fundmetrology/registry/16/items/1010594> (дата обращения 17.10.2022).
- Об обеспечении единства измерений: Федер. закон Рос. Федерации от 26 июня 2008 г. № 102-ФЗ: принят Гос. Думой Федер. Собрания Рос. Федерации 11 июня 2008 г.: одобрен Советом Федерации Федер. Собр. Рос. Федерации 18 июня 2008 г. (в редакции от 11 июня 2021 г. № 170-ФЗ) // Официальный интернет-портал правовой информации [сайт]. URL: <http://pravo.gov.ru/proxy/ips/?docbody=&firstDoc=1&lastDoc=1&nd=102122832> (дата обращения: 09.09.2022)
- Об утверждении Порядка аттестации первичных референтных методик (методов) измерений, референтных методик (методов) измерений и методик (методов) измерений и их применение: Приказ Министерства промышленности и торговли РФ от 15.12.2015 № 4091 // Официальный интернет-портал правовой информации [сайт]. <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001201602260008> (дата обращения 17.10.2022).
- ОФС.1.2.1.1.0002.15 Спектрометрия в инфракрасной области // Государственная Фармакопея Российской Федерации: XIII издание. М.: Министерство здравоохранения Российской Федерации. URL: <https://femb.ru/record/pharmacopea13>
- ОФС.1.2.1.2.0005.15 Высокоэффективная жидкостная хроматография // Государственная Фармакопея Российской Федерации: XIII издание. М.: Министерство здравоохранения Российской Федерации. URL: <https://femb.ru/record/pharmacopea13>
- РМГ 93 - 2015 Государственная система обеспечения единства измерений. Оценивание метрологических характеристик стандартных образцов = State system for ensuring the uniformity of measurements. Estimation of metrological characteristics of reference materials. М.: Стандартинформ, 2016. 27 с.
- ТР ТС 021/2011 О безопасности пищевой продукции. Утвержден Решением Комиссии Таможенного союза от 9 декабря 2011 года № 880 (в редакции от 14 июля 2021 г. № 170-ФЗ) // Электронный фонд правовых и нормативно-технических документов [сайт]. URL: <https://docs.cntd.ru/document/902320560> (дата обращения 17.10.2022).
- ТР ТС 034/2013 О безопасности мяса и мясной продукции». Утвержденный Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 9 октября 2013 № 68 // Электронный фонд правовых и нормативно-технических документов [сайт]. URL: <https://docs.cntd.ru/document/499050564> (дата обращения 17.10.2022).
- Федеральный информационный фонд по обеспечению единства измерений [сайт]. URL: <https://fgis.gost.ru/fundmetrology/registry> (дата обращения 17.10.2022).

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

**Гуляева Анастасия Юрьевна** – канд. биол. наук, заместитель заведующего отделом контроля за безопасностью обращения фармакологических лекарственных средств ФГБУ «ВГНКИ»

Россия, 123022, г. Москва, Звенигородское шоссе, 5.  
e-mail: a.gulyaeva@vgnki.ru  
<https://orcid.org/0000-0001-6493-9701>

**Хрущев Алексей Юрьевич** – канд. хим. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории контроля качества лекарственных средств ФГБУ «ВГНКИ»

Россия, 123022, г. Москва, Звенигородское шоссе, 5.  
e-mail: a.hrushev@vgnki.ru  
Researcher ID: AAD-5363–2019

**Колячкина Светлана Викторовна** – канд. хим. наук, заместитель заведующего отделом контроля за безопасностью обращения фармакологических лекарственных средств ФГБУ «ВГНКИ»

Россия, 123022, г. Москва, Звенигородское шоссе, 5.  
e-mail: s.kolyachkina@vgnki.ru  
<https://orcid.org/0000-0001-5523-171X>

**Муравьева Виктория Борисовна** – канд. вет. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории контроля качества лекарственных средств ФГБУ «ВГНКИ»

Россия, 123022, г. Москва, Звенигородское шоссе, 5.  
e-mail: v.muravieva@vgnki.ru  
<https://orcid.org/0000-0002-5395-9579>

**Антонова Светлана Владимировна** – канд. хим. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории контроля качества лекарственных средств ФГБУ «ВГНКИ»

Россия, 123022, г. Москва, Звенигородское шоссе, 5.  
e-mail: s.antonova@vgnki.ru  
<https://orcid.org/0000-0003-0886-4578>

## INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

**Anastasia Yu. Gulyaeva** – Cand. Sci. (Biol.), Deputy Head of the department for pharmaceutical medicines safety control (VGNKI)

5 Zvenigorodskoye highway, Moscow, 123022, Russia.  
e-mail: a.gulyaeva@vgnki.ru  
<https://orcid.org/0000-0001-6493-9701>

**Alexei Y. Khrushchev** – Cand. Sci. (Chem.), Leading Researcher of the laboratory for quality control of medicines (VGNKI)

5 Zvenigorodskoye highway, Moscow, 123022, Russia.  
e-mail: a.hrushev@vgnki.ru  
Researcher ID: AAD-5363–2019

**Svetlana V. Kolyachkina** – Cand. Sci. (Chem.), Deputy Head of the department for pharmaceutical medicines safety control (VGNKI)

5 Zvenigorodskoye highway, Moscow, 123022, Russia.  
e-mail: s.kolyachkina@vgnki.ru  
<https://orcid.org/0000-0001-5523-171X>

**Victoria B. Muravieva** – Cand. Sci. (Vet.), Leading Researcher of the laboratory for quality control of medicines (VGNKI)

5 Zvenigorodskoye highway, Moscow, 123022, Russia.  
e-mail: v.muravieva@vgnki.ru  
<https://orcid.org/0000-0002-5395-9579>

**Svetlana V. Antonova** – Cand. Sci. (Chem.), Leading Researcher of the laboratory for quality control of medicines (VGNKI)

5 Zvenigorodskoye highway, Moscow, 123022, Russia.  
e-mail: s.antonova@vgnki.ru  
<https://orcid.org/0000-0003-0886-4578>

## СТАНДАРТНЫЕ ОБРАЗЦЫ

Научная статья

УДК 53.082.63

<https://doi.org/10.20915/2077-1177-2023-19-2-35-46>



# Стандартные образцы температуры фазовых переходов (температуры Кюри) на основе алюминия, никеля и силицида железа

А. П. Шипицын  , А. М. Непомилуев , А. Е. Тюрнина 

УНИИМ – филиал ФГУП «ВНИИМ им. Д. И. Менделеева», г. Екатеринбург, Россия,  
 [shipitsyn@uniim.ru](mailto:shipitsyn@uniim.ru)

**Аннотация:** С развитием научно-технологического прогресса в области метрологического надзора и электронной промышленности возрастают требования к приборам термического анализа с точки зрения их метрологического обеспечения. Особую актуальность для метрологического обеспечения применяемых приборов термического анализа и прослеживаемости к основным единицам физических величин приобретает изучение определения температуры фазовых переходов, а именно температуры Кюри.

Цель исследования – апробация возможности использования материалов на основе алюминия, никеля и силицида железа (трафоперм) в качестве стандартов температуры фазовых переходов для материалов-кандидатов в стандартные образцы температуры фазовых переходов (СО), прослеживаемых к единице SI величины «температура». Процедуру измерений температуры фазовых переходов (температуры Кюри –  $T_K$ ) проводили термомагнитометрическим методом с применением термоанализатора STA 449 F5 JUPITER из состава Государственного первичного эталона ГЭТ 173-2017. Определение аттестованного значения СО проводили в соответствии с ГОСТ ISO Guide 35–2015, были оценены вклады в неопределенность от неоднородности исходных материалов, исследованы кратковременная и долговременная стабильность материалов.

Сопоставление аттестованных значений разработанных СО со справочными значениями температуры Кюри показало, что они достаточно хорошо согласуются.

Теоретическая значимость полученных результатов заключается в доказательстве возможности применения термомагнитометрического метода для разработки стандартных образцов утвержденного типа температуры фазовых переходов (набор СО ТК) ГСО 12005–2022/ГСО 12007–2022. Также подтверждена возможность применения метода дифференциальной сканирующей калориметрии при определении температуры Кюри.

Практическая значимость полученных результатов позволяет расширить возможности для построения калибровочной зависимости средств измерений термогравиметрического анализа и контроля ее стабильности, а также повысить прецизионность измерений температуры Кюри различных веществ и материалов.

**Ключевые слова:** стандартные образцы, термогравиметрический анализ, температура фазовых переходов, температура Кюри, методика измерений

**Используемые сокращения:** ТА – Термический анализ; ДСК – дифференциальная сканирующая калориметрия; ТГА – термогравиметрический анализ; ФИФ ОЕИ – Федеральный информационный фонд по обеспечению единства измерений; ГСО – стандартные образцы утвержденного типа; ТМ – термомагнитометрия

**Ссылка при цитировании:** Шипицын А. П., Непомилуев А. М., Тюрнина А. Е. Стандартные образцы температуры фазовых переходов (температуры Кюри) на основе алюминия, никеля и силицида железа // Эталоны. Стандартные образцы. 2023. Т. 19, № 2. С. 35–46. <https://doi.org/10.20915/2077-1177-2023-19-3-35-46>

Статья поступила в редакцию 17.10.2022; одобрена после рецензирования 26.01.2023; принята к публикации 25.03.2023.

## REFERENCE MATERIALS

Research Article

# Reference Materials for the Phase Transition Temperatures (Curie Temperature) Based on Alumel, Nickel and Iron Silicide

Artyom P. Shipitsyn  , Andrei M. Nepomiluev , Anastasiya E. Tyurnina 

UNIIM – Affiliated Branch of the D. I. Mendeleev Institute for Metrology, Yekaterinburg, Russia

 shipitsyn@uniim.ru

**Abstract:** The requirements for thermal analysis instruments are increasing in terms of their metrological support with the development of scientific and technological progress in the field of metrological supervision and electronics industry. The study of determining the phase transition temperature, namely the Curie temperature, is of particular relevance for the metrological support of the applied thermal analysis instruments and traceability to the basic physical units.

The purpose of the research was to test the possibility of using materials based on alumel, nickel and iron silicide (trafoperm) as phase transition temperature standards for candidate reference materials of phase transition temperatures (RMs) traceable to the SI unit of the «temperature» value.

The procedure for measuring the phase transition temperatures (Curie temperature –  $T_c$ ) was carried out by the thermomagneto-metric method using an STA 449 F5 JUPITER thermal analyzer from the State Primary Standard GET 173-2017. The determination of the RM certified value was carried out in accordance with GOST ISO Guide 35–2015, the contributions to the uncertainty from the heterogeneity of the initial materials were evaluated, and the short-term and long-term stability of the materials were studied.

A comparison of the certified values of the developed RMs with the reference values of the Curie temperature showed that they are consistent.

The theoretical significance of the results obtained is proof of the possibility of using the thermomagneto-metric method for the development of certified reference materials of phase transition temperatures GSO 12005–2022/GSO 12007–2022. The possibility of applying the method of differential scanning calorimetry in determining the Curie temperature was also confirmed. The practical significance of the results obtained allows expanding the possibilities for constructing the calibration dependence of measuring instruments for thermogravimetric analysis and monitoring its stability, as well as increasing the measurement precision of the Curie temperature of various substances and materials.

**Keywords:** reference materials, thermogravimetric analysis, phase transition temperatures, Curie temperature, measurement procedure

**Abbreviations used:** TA – Thermal analysis; DSC – differential scanning calorimetry; TGA – thermo-gravimetric analysis; FIF EUM – Federal information fund for ensuring the uniformity of measurements; CRM – certified reference material; TM – thermomagneto-metry

**For citation:** Shipitsyn A. P., Nepomiluev A. M., Tyurnina A. E. Reference materials for phase transition temperatures (Curie temperatures) based on alumel, nickel and iron silicide. *Measurement Standards. Reference Materials*. 2023;19(2):35–46. <https://doi.org/10.20915/2077-1177-2023-19-2-35-46>

The article was submitted 17.10.2022; approved after reviewing 26.01.2023; accepted for publication 25.03.2023.

### Введение

Интерес к исследованию теплофизических свойств веществ и материалов проявился уже в XVI в., и до настоящего времени многочисленные методы термического анализа (ТА) остаются неотъемлемой частью всемирной метрологии [1].

Согласно ASTM E473–16, термогравиметрический анализ (ТГА) – это метод, при котором масса вещества измеряется как функция температуры или времени, в то время как вещество подвергается воздействию контролируемой температуры в заданной атмосфере. Данный метод анализа нашел широкое применение

практически во всех областях химии. Для его реализации применяются термогравиметрические анализаторы либо приборы синхронного термического анализа (СТА), реализующие помимо ТГА метода метод дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК). В Федеральный информационный фонд по обеспечению единства измерений (ФИФ ОЕИ) внесено более 20 типов анализаторов, таких фирм, как Mettler-Toledo GmbH, NETZSCH, Perkin Elmer, TA Instruments.

Одной из разновидностей метода ТГА при определении характеристик веществ и материалов является термомагнитометрия (ТМ), при которой определяется увеличение или уменьшение массы образца в зависимости от направления градиента магнитного поля [2]. Причиной изменения массы образца является фазовый переход второго рода, при котором образец из ферромагнитного состояния переходит в парамагнитное. Данный переход называется «точка Кюри» (температура Кюри). ТМ в основном применяется для определения характеристик ферромагнитных соединений, потому что они являются ключевыми элементами большинства современных радиотехнических, электронных и вычислительных устройств. Исследуются литий-титановые ферриты [3], литий-цинковые ферриты [4], никель-цинковые ферриты [5], магнетит [6], сплавы Гейслера [7] и другие ферромагнитные соединения [8–10].

Востребованность термического анализа, в частности, разработка стандартных образцов температур фазовых переходов подтверждается Европейской дорожной картой для метрологии теплофизических свойств [11]. В Российской Федерации также основным средством обеспечения единства измерений анализаторов ТГА и СТА являются стандартные образцы (СО) температур фазовых переходов первого рода [12]. Однако если для метрологического обеспечения СТА (испытаний, поверки и калибровки) данные СО применимы, то для ТГА приборов существуют определенные сложности. Основная сложность связана с тем, что для калибровки приборов используется так называемый метод с-DTA (расчетный дифференциальный термический анализ), который в отличие от метода с использованием температуры Кюри (температуры фазового перехода второго рода), описанного в ASTM E1582, не является стандартизованным. Для метода с использованием температуры Кюри различными группами исследователей были проведены и проводятся работы по созданию СО [13]. В результате проведенной работы был разработан набор стандартных образцов температуры Кюри (СО ТК), который состоит из трех материалов: алюмель ( $\text{NiMn}_3\text{Al}$ ,  $T_K \sim 163^\circ\text{C}$ ), никель ( $\text{Ni}$ ,  $T_K \sim 352^\circ\text{C}$ ) и трафоперм ( $\text{SiFe}$ ,  $T_K \sim 751^\circ\text{C}$ ).

## Материалы и методы

### Реактивы

Исходный материал для исследований представлял собой:

– сплав алюмель ( $\text{NiMn}_3\text{Al}$ ) с химическим составом ( $\text{Ni}$  94 %,  $\text{Mn}$  2,1 %,  $\text{Al}$  1,7 %,  $\text{Si}$  1,5 %,  $\text{Fe}$  0,3 %,  $\text{Mg}$  0,15 %,  $\text{Cu}$  0,1 %,  $\text{C}$  0,05 %);

– металл ( $\text{Ni}$ ) с химическим составом ( $\text{Ni}$  99,97 %,  $\text{Cu}$  0,003 %,  $\text{Mn}$  0,002 %,  $\text{C}$  0,005 %,  $\text{Si}$  0,002 %,  $\text{S}$  0,002 %,  $\text{Ti}$  0,001 %,  $\text{Mg}$  0,003 %,  $\text{Fe}$  0,01 %);

– сплав трафоперм ( $\text{SiFe}$ ) с химическим составом ( $\text{Fe}$  95 %,  $\text{Si}$  4,5 %,  $\text{Mn}$  0,02 %,  $\text{Cu}$  0,2 %,  $\text{C}$  0,07 %,  $\text{Cr}$  0,06 %,  $\text{P}$  0,03 %,  $\text{S}$  0,02 %).

Международная конфедерация термического анализа и калориметрии (ICTAC) рекомендовала для метрологического обеспечения диапазона измерений температуры от  $100^\circ\text{C}$  до  $1000^\circ\text{C}$  использовать в качестве сертифицированных эталонных материалов (CRM) набор из 5 материалов: перманорм 3 ( $T_K \sim 267^\circ\text{C}$ ), никель ( $T_K \sim 355^\circ\text{C}$ ), мюметалл ( $T_K \sim 386^\circ\text{C}$ ), перманорм 5 ( $T_K \sim 458^\circ\text{C}$ ), трафоперм ( $T_K \sim 751^\circ\text{C}$ ) [16]. Впоследствии диапазон измерений был расширен (от  $25^\circ\text{C}$  до  $1000^\circ\text{C}$ ), а перечень был скорректирован: алюмель ( $T_K \sim 153^\circ\text{C}$ ), никель ( $T_K \sim 358^\circ\text{C}$ ), сплав  $\text{Ni}_{0,83}\text{Co}_{0,17}$  ( $T_K \sim 554^\circ\text{C}$ ), сплав  $\text{Ni}_{0,63}\text{Co}_{0,37}$  ( $T_K \sim 746,4^\circ\text{C}$ ), сплав  $\text{Ni}_{0,37}\text{Co}_{0,63}$  ( $T_K \sim 930,8^\circ\text{C}$ ) [17].

Для наших исследований были выбраны 3 материала (алюмель, никель и трафоперм) по следующим причинам:

– указанные материалы смогут метрологически обеспечить диапазон измерений температуры (от  $25^\circ\text{C}$  до  $770^\circ\text{C}$ ) существующих приборов ТА (ФИФ ОЕИ);

– данные материалы исследовались и были аттестованы в качестве CRM в других странах;

– в приборах ТГА основным источником погрешности измерений температуры является погрешность термопары, которая имеет линейную статистическую характеристику. Это позволяет использовать меньшее количество эталонных материалов с характеристиками, расположенными в начале, середине и конце нормированного диапазона измерений, тем самым обеспечивая экономию времени, затрачиваемого на поверку/калибровку/градуировку приборов ТА.

### Оборудование

Термоанализатор STA 449 F5 JUPITER (NETZSCH, Германия) из состава государственного первичного эталона единиц массовой доли, массовой (молярной) концентрации воды в твердых и жидких веществах и материалах ГЭТ 173-2017, реализующий метод синхронного

термического анализа (СТА), который совмещает в себе метод дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) и термогравиметрический анализ (ТГА).

Измерения массы исходного материала проводили на весах лабораторных I (специального) класса точности (Sartorius, Германия) с дискретностью взвешивания 10 мкг и расширенной неопределенностью 80 мкг. Значения массы тигля и массы тигля с навеской получали в десяти параллельных измерениях. Массу навески находили по разности масс.

#### **Методы и процедура исследований**

Для определения температуры Кюри используют магнитометры [7, 9] или средства измерений на основе термомагнитного анализа [14]. Главным преимуществом ТМ по сравнению с другими методами является возможность измерять температуру Кюри на приборе, который калибруется и измеряет температуру плавления материалов, являющихся реперными точками Международной температурной шкалы (МТШ-90), что повышает достоверность измеренных значений ввиду одних и тех же условий измерений (тот же датчик температуры, скорость измерений, атмосфера).

Дополнительно следует отметить, что метод ТМ применялся при аттестации материалов в качестве CRM в других странах [13].

Широкое применение метода ТМ при характеристике веществ и материалов, указанных во введении, также подтверждает правильность выбора метода для аттестации стандартных образцов температуры Кюри.

Метод является чувствительным и позволяет измерять температуру Кюри материалов, содержащих магнитные ферритовые фазы с массовой долей более 2% от основного компонента [4].

Обработка термограмм осуществляется некоторыми исследователями по пику производной ТГ-сигнала [4, 15], но общепринятым и рекомендованным в ASTM E1582-00 является оценка по конечной точке температуры фазового перехода.

Схематическое изображение установки, реализующей метод ТМ, представлено на рис. 1.

Исследования СО были проведены с использованием аттестованной методики измерений (МИ) № ФР.1.31.2021.40481 в ФИФ ОЕИ, показатели точности которой представлены в табл. 1.

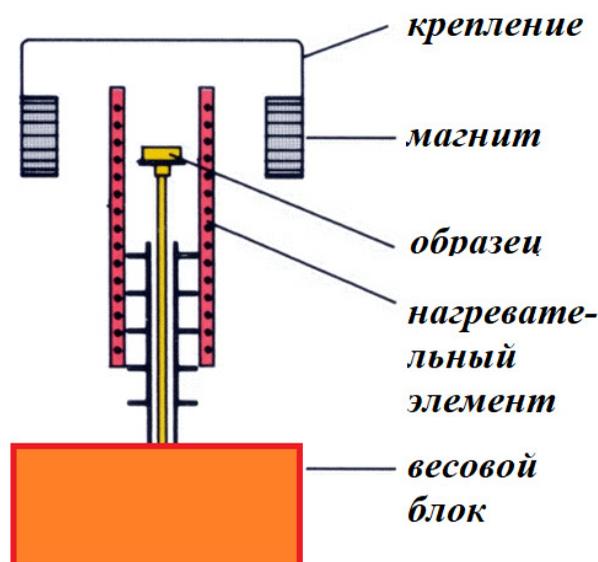


Рис. 1. Схематическое изображение установки, реализующей метод ТМ для определения температуры фазовых переходов (температуры Кюри)

Fig. 1. The schematic diagram of the installation implementing the TM method for determining the phase transition temperatures (Curie temperature)

Таблица 1. Диапазоны измерений, значения показателей точности, правильности, повторяемости, внутрилабораторной прецизионности, суммарной стандартной и расширенной неопределенности  
Table 1. Measurement ranges, indicator values of accuracy, correctness, repeatability, intralaboratory precision, total standard and expanded uncertainty

Диапазон измерений, °С	Показатель повторяемости, °С	Показатель внутрилаб. прециз., °С	Показатель правильности, °С	Показатель точности, °С	Суммарная стандартная неопределенность, °С	Расширенная абсолютная неопределенность, °С при P=0,95 и K=2
от 28 до 200 вкл.	0,01	0,05	0,06	0,11	0,055	0,11
от 200 до 400 вкл.	0,01	0,05	0,12	0,17	0,085	0,17
от 400 до 700 вкл.	0,02	0,07	0,26	0,33	0,165	0,33
от 700 до 1600 вкл.	0,02	0,07	0,60	0,67	0,335	0,67

Влияние факторов, отражающихся на точности измерений, было сведено к минимуму, а именно:

– тигель: для измерений металлов и их сплавов изготовители приборов термического анализа рекомендуют использовать тигли из  $Al_2O_3$  чтобы избежать взаимодействия исследуемого материала с материалом тигля, как указано в ASTM E967–08. В целях более равномерного распределения тепла в образце использовались закрытые тигли;

– образец: при определении температур фазовых переходов первого рода (плавление, кристаллизация) предъявляются повышенные требования к исследуемым образцам, а именно геометрия образца (важен хороший термический контакт между образцом и тиглем), масса навесок (не должна превышать 20 мг, чтобы снизить влияние «эффекта массы»). При определении фазового перехода второго рода данные требования теряют актуальность ввиду того, что изменяются только магнитные свойства материалов. Масса навесок варьировалась от 20 до 40 мг;

– атмосфера: для прецизионных измерений необходимо использовать газ с низкой теплопроводностью, поэтому измерения проводили в атмосфере  $N_2$  чистотой 99,99 % при расходе 250 мл/мин.;

– калибровка СИ по температуре: использовался термоанализатор, прошедший калибровку с применением стандартных образцов температур и теплот фазовых переходов из комплекта СОТСФ ГСО 2312–82/2316–82 (в частности In, Sn, Zn) и стандартных образцов температуры и удельной энтальпии фазовых переходов из набора СО СОТСФ-2 ГСО 11890–2022/11896–2022, в частности Al, Ag, Au, показатели точности которых

соответствуют рабочим эталонам 1 разряда по второй части государственной поверочной схемы для средств измерений температуры (ГОСТ 8.558–2009). Такая процедура широко применяется научно-исследовательскими организациями [13, 17–19] для калибровки приборов перед проведением прецизионных измерений, прослеживаемых к МТШ-90, согласно рекомендациям ASTM E1582–00;

– чувствительность СИ: для повышения чувствительности применен держатель образцов в исполнении DSC/TG (а не DTA/TG) с чувствительностью 1,2 мкВ/мВт;

– магнитное приспособление: использованы магниты Ne-Fe-B, которые размещены на приборе таким образом, чтобы изменение массы составляло ~ 5 % (рекомендация ASTM E1582–00  $\geq 2\%$ );

– скорость нагрева: ввиду того, что более высокие скорости нагрева приводят к сдвигу тепловых эффектов в область более высоких температур, в ходе исследований СО использовался режим нагрева со скоростью 10 °С/мин. Дополнительным аргументом в пользу выбранной скорости служит то, что в мировой практике при исследовании материалов применяются скорости от 1,0 °С/мин. до 20 °С/мин. [3, 6, 15]. В то же время скорость 10 °С/мин. нормируется в методиках поверки на СИ ТА (ФИФ ОЕИ). При разработке CRM коллегами из Китая была применена аналогичная скорость [13].

## Результаты и обсуждение

Термограммы опытов при определении аттестованных значений СО приведены на рис. 2–4.

Указанные термограммы обработаны в соответствии с МИ, для каждого материала использовалась

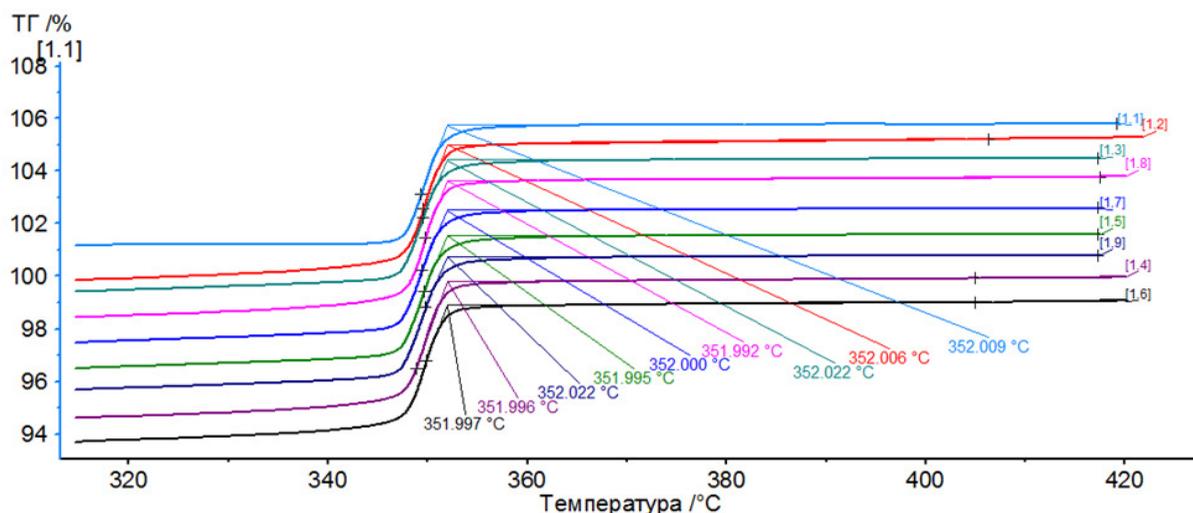


Рис. 2. Термограмма никеля чистотой 99,97 %

Fig. 2. The thermogram of nickel with a purity of 99.97 %

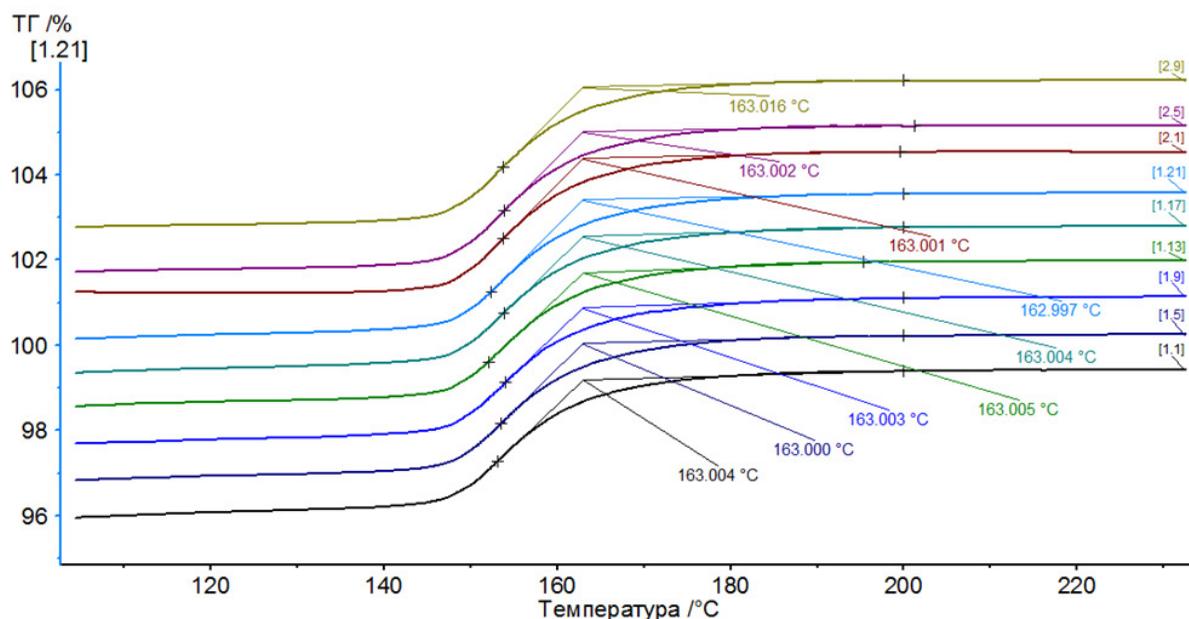


Рис. 3. Термограмма алюмели  
Fig. 3. The thermogram of alumel

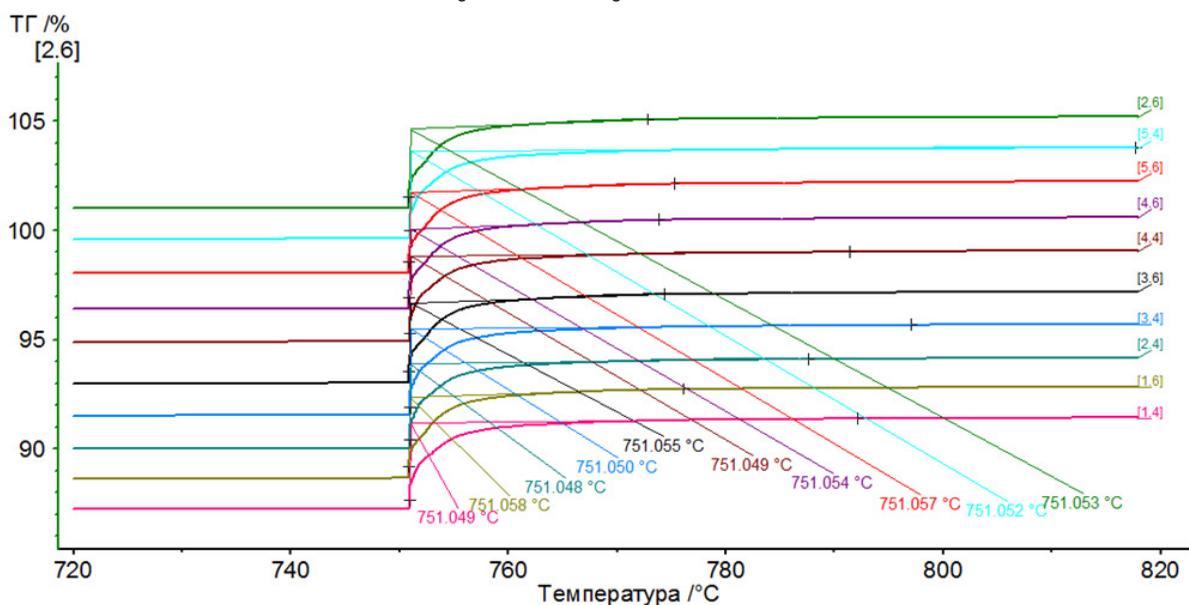


Рис. 4. Термограмма трафоперма  
Fig. 4. The thermogram of trafoperm

одна навеска. Полученные данные показывают, что СКО результатов измерений не превышает 0,02 °С, что соответствует требованиям МИ.

Полученные метрологические характеристики исследуемой партии СО представлены в табл. 2.

Интервал значений, указанный в описании типа на СО, варьируется у алюмели от 160 °С до 170 °С, у никеля от 350 °С до 360 °С, у трафоперма от 745 °С до 755 °С, что объясняется различием массовой доли

основного компонента от партии к партии при последующей аттестации материалов в качестве стандартных образцов. Варьирование значений температуры определяется также скоростью нагрева, атмосферой и типом тиглей, поэтому в паспорте на СО указывают все условия аттестации СО.

Отдельно следует обратить внимание на никель, поскольку полученное аттестованное значение заметно отличается от значений, указанных в других

Таблица 2. Метрологические характеристики стандартных образцов температуры фазовых переходов (температуры Кюри)

Table 2. Metrological characteristics of reference materials of phase transition temperatures (Curie temperatures)

Аттестуемая характеристика	Аттестованное значение	Границы абсолютной погрешности при P=0,95	Абсолютная расширенная неопределенность при P=0,95 и k=2
Температура фазового перехода (температура Кюри алюминия), °C	163,00	±0,30	0,30
Температура фазового перехода (температура Кюри никеля), °C	352,00	±0,40	0,40
Температура фазового перехода (температура Кюри трафоперма), °C	751,00	±0,70	0,70

Примечание – метрологические характеристики СО получены при условиях:

- скорость нагрева – 10,0 °C/мин.;
- атмосфера печи – инертная (азот);
- материал тиглей – Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>;
- химический состав СО указан в паспорте на СО;
- изменение массы образца при приложении магнитного поля – 5 %.

источниках [13, 19]. В основном разница обусловлена чистотой никеля, в указанных выше источниках она составляла 99,99 %, в проведенном исследовании 99,97 %.

В связи с этим были дополнительно проведены измерения высокочистого никеля с массовой долей основного вещества 99,99 % (ЭС-1.3–176–029–2018–Ni). Результаты измерений представлены в табл. 3, а термограммы – на рис. 5. Обработка проведена по ТГ-сигналу.

Аналогично рис. 2, 3, 4 термограммы, представленные на рис. 5, обработаны в соответствии с МИ. Полученные данные показывают, что СКО результатов

измерений не превышает 0,02 °C, что говорит о хорошей воспроизводимости измеряемых значений.

Условия проведения измерений аналогичны [13], а именно:

- изменение массы образца при приложении магнитного поля ~ 5 %;
- скорость нагрева 10 К/мин.;
- чистота материала 99,99 %.

Дополнительно аналогично исследованиям [19] были обработаны результаты измерений T<sub>к</sub> по DSC сигналу. Результаты измерений представлены в табл. 4,

Таблица 3. Результаты измерений никеля чистотой 99,99 %

Table 3. The measurement results for nickel with a purity of 99.99 %

№ измерения	Измеренное значение, °C	Среднее значение, °C
1	358,301	358,32
2	358,342	
3	358,304	

Таблица 4. Результаты измерений никеля чистотой 99,97 %

Table 4. The measurement results for nickel with a purity of 99.97 %

№ измерения	Измеренное значение, °C	Среднее значение, °C
1	352,155	352,18
2	352,187	
3	352,188	

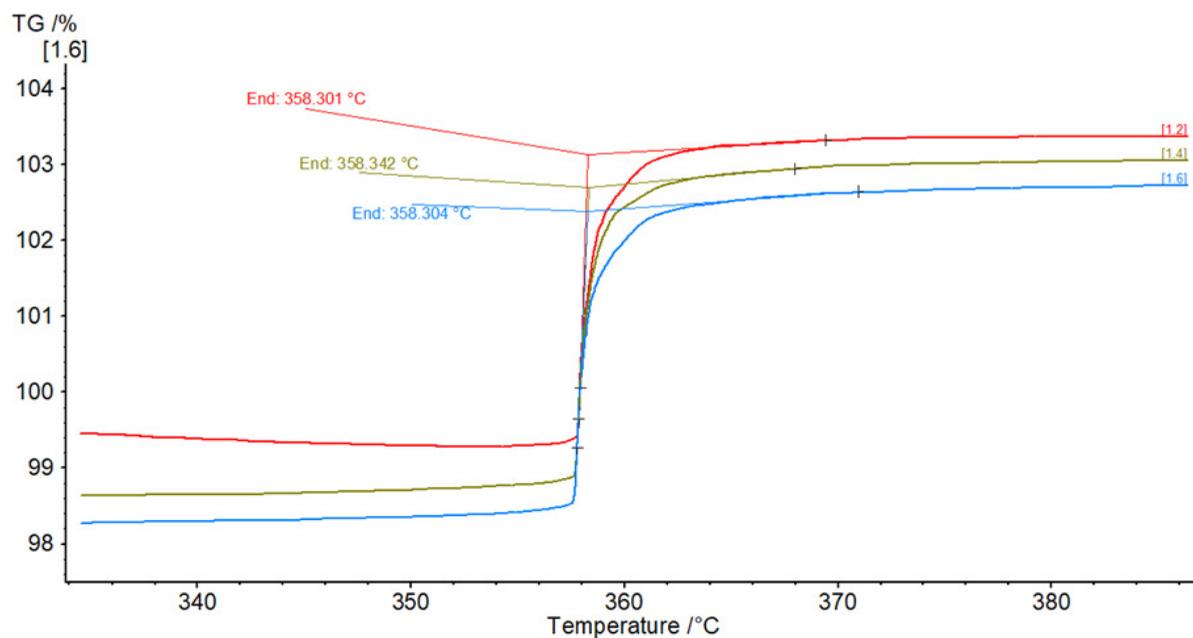


Рис. 5. Термограмма никеля чистой 99,99 %  
 Fig. 5. The thermogram of nickel with a purity of 99.99 %

а термограммы – на рис. 6. В качестве материала для опробования взят никель чистотой 99,97 %.

Подходы и методы определения, а также характеристики разработанных СО согласуются с другими группами исследователей и справочными значениями:

– по никелю 99,99 % полученные результаты согласуются с данными NIM (Китай) [13] и Université Paris-Sud (Франция) [19] в пределах  $\pm 0,05$  °C и  $\pm 0,04$  °C соответственно, а с [17, 18] в пределах  $\pm 0,1$  °C. Различие с данными, приведенными в [20], оказалось в пределах

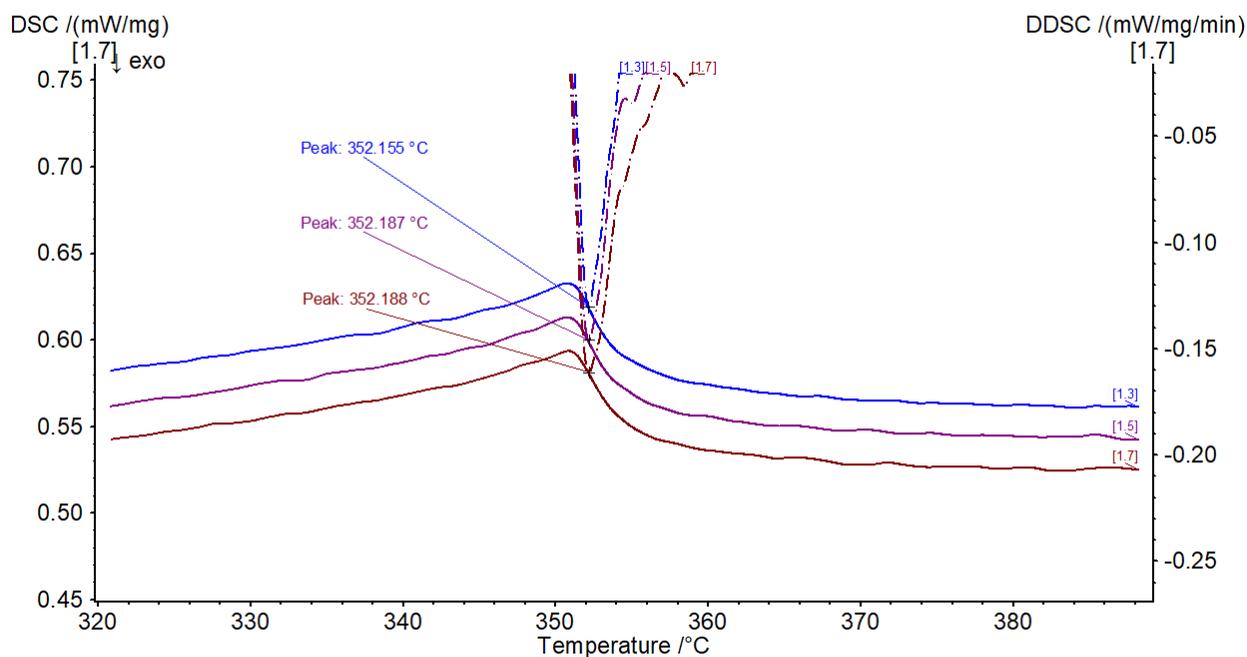


Рис. 6. Термограмма никеля чистой 99,97 %  
 Fig. 6. The thermogram of nickel with a purity of 99.97 %

$\pm 1,1$  °C, что связано с разным изменением массы образца при приложении магнитного поля и разной массой навесок;

– по трафоперму в пределах  $\pm 1,5$  °C [16];

– по алюминию и никелю 99,97 % данные об исследовании материалов отсутствуют. Принимая во внимание полученные результаты по другим материалам и правильность выбранного метода, а также условий эксперимента, можно сделать вывод о том, что полученные значения являются представительными.

Результаты, полученные путем обработки сигнала DSC (рис. 6), согласуются с аттестованными значениями в пределах  $\pm 0,2$  °C, что свидетельствует о возможности применения данного метода при определении температуры Кюри различных веществ и материалов.

Прослеживаемость полученных аттестованных значений температуры фазового перехода обеспечена к единице температуры (°C), воспроизводимой Государственным первичным эталоном единицы температуры в диапазоне от 0 °C до 3200 °C ГЭТ 34, обеспечена посредством применения при измерениях температуры фазового перехода стандартных образцов In, Sn, Zn, Al, Ag и Au, являющихся реперными точками Международной температурной шкалы (МТШ-90). Вышеописанная процедура может быть рекомендована для определения характеристик иных ферромагнитных соединений, а также для аттестации СО на их основе.

### **Заключение**

Целью настоящей работы являлась апробация результатов исследований и применения материалов на основе алюминия, никеля и силицида железа (трафоперм) в качестве стандартов температуры фазовых переходов при разработке стандартных образцов утвержденного типа температуры фазовых переходов (температуры Кюри), прослеживаемых к единице SI величины «температура».

В ходе экспериментальных исследований доказана возможность применения процедуры измерений температуры фазовых переходов (температуры Кюри) термомагнитометрическим методом и методом дифференциальной сканирующей калориметрии с применением термоанализатора STA 449 F5 JUPITER из состава ГЭТ 173–2017. Определены аттестованные значения СО, процедуру проводили в соответствии с ГОСТ ISO Guide 35–2015, были оценены вклады в неопределенность от неоднородности исходных материалов, исследованы кратковременная и долговременная стабильность, определены аттестованные значения СО.

Сопоставление аттестованных значений температуры Кюри разработанных СО со справочными значениями температуры Кюри показало, что аттестованные характеристики СО достаточно хорошо согласуются.

Теоретическая значимость полученных результатов заключается в доказательстве возможности применения термомагнитометрического метода и метода дифференциальной сканирующей калориметрии для разработки стандартных образцов утвержденного типа температуры фазовых переходов (набор СО ТК) ГСО 12005–2022/ГСО 12007–2022.

Практическая значимость полученных результатов позволяет расширить возможность установления и контроля стабильности калибровочной зависимости средств измерений термогравиметрического анализа, а также повысить прецизионность измерений температуры Кюри различных веществ и материалов.

**Благодарности:** Это исследование не получало финансовой поддержки в виде гранта от какой-либо организации государственного, коммерческого или некоммерческого сектора. Все измерения проводились с использованием оборудования ФГУП «ВНИИМ им. Д. И. Менделеева».

**Acknowledgments:** The research did not receive financial support in the form of a grant from any organization in the public, commercial or non-profit sector. All measurements were performed using the equipment of the D. I. Mendeleev Institute for Metrology.

**Вклад соавторов:** Шипицын А. П. – разработка методологии/методики, осуществление формального анализа, написание чернового варианта статьи, проведение исследовательских работ, подготовка/создание визуальных материалов; Непомилуев А. М. – разработка замысла исследования/разработка концепции исследования, проведение исследовательских работ, подготовка/создание визуальных материалов; Тюрнина А. Е. – проверка и редакция текста статьи.

**Contribution of the authors:** Shipitsyn A. P. – development of methodology/procedure, formal analysis, writing a draft of the article, conducting research, preparing/creating visual materials; Nepomiluev A. M. – development of the research concept, research work, preparing/creating visual materials; Tyurnina A. E. – revision of the text.

**Конфликт интересов:** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. Материал статьи подготовлен на основе доклада, представленного на V Международной научной конференции «Стандартные образцы

в измерениях и технологиях» (Екатеринбург, 13–16 сентября 2022 г.). Переводная версия статьи на английском языке планируется к публикации в книге Sobina E. et al. (eds.). Reference Materials in Measurement and Technology. RMMT 2022. Switzerland: Springer, Cham.

**Conflict of interest:** The authors declare no conflict of interest. The material of the article was prepared on the

basis of the report presented at the V International Scientific Conference «Reference Materials in Measurement and Technology» (Yekaterinburg, September 13–16, 2022). A translated version of the article in English is planned for publication in the book Sobina E. et al. (eds.). Reference Materials in Measurement and Technology. RMMT 2022. Switzerland: Springer, Cham.

#### СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Hay B. A brief history of the thermal properties metrology // *Measurement*. 2020. Vol. 155. P. 107556. <https://doi.org/10.1016/j.measurement.2020.107556>
2. Gallagher P. K. Thermomagnetometry // *Journal of thermal analysis*. 1997. № 49. P. 33–44. <https://doi.org/10.1007/BF01987419>
3. Kinetic analysis of lithium–titanium ferrite formation from mechanically milled reagents / E. N. Lysenko [et al.] // *Materials Chemistry and Physics*. 2020. Vol. 239. P. 122055. <https://doi.org/10.1016/j.matchemphys.2019.122055>
4. Astafyev A. L., Surzhikov A. P., Lysenko E. N. Estimation of thermomagnetometry method sensitivity for magnetic phase determination // *IOP Conf. Series: Materials Science and Engineering*. 2016. Vol. 110. P. 012090 <https://doi.org/10.1088/1757-899X/110/1/012090>
5. Thermomagnetometric analysis of nickel–zinc ferrites / A. Astafyev [et al.] // *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*. 2020. Vol. 142. P. 1775–1781. <https://doi.org/10.1007/s10973-020-10182-3>
6. Катасонов П. А., Гарифуллин Р. А. Термический анализ дисперсного магнетита, синтезированного в плазменно-электролитическом процессе // *Письма о материалах*. 2013. Т. 3, № 4. С. 322–325. <https://doi.org/10.22226/2410-3535-2013-4-322-325>
7. Hasier J., Riolo M. A., Nash P. Curie temperature determination via thermogravimetric and continuous wavelet transformation analysis // *EPJ Techniques and Instrumentation*. 2017. № 4. P. 5. <https://doi.org/10.1140/epjti/s40485-017-0040-y>
8. Nash P., Meschel S., Gu Q. Two decades of calorimetry and thermal analysis at the thermal processing technology centre at illinois institute of technology // *Russian Journal of Physical Chemistry A*. 2020. Vol. 94. P. 2624–2639. <https://doi.org/10.1134/S003602442013018X>
9. Zhou Y., Nash Ph. On the Curie temperature and Nishizawa horn in the Al-Co-Ni system // *Journal of Alloys and Compounds*. 2019. Vol. 779. P. 566–576. <https://doi.org/10.1016/j.jallcom.2018.11.103>
10. Phase equilibria in the Al-Co-Ni alloy system / Y. Zhou [et al.] // *Journal of Phase Equilibria and Diffusion*. 2017. Vol. 38. P. 630–645. <https://doi.org/10.1007/s11669-017-0586-z>
11. A European roadmap for thermophysical properties metrology / J. R. Filtz [et al.] // *International Journal of Thermophysics*. 2015. Vol. 36. P. 516–528. <https://doi.org/10.1007/s10765-014-1807-x>
12. Непомилуев А. М., Казанцев В. В., Шипицын А. П. Перспективы разработки стандартных образцов термодинамических свойств для метрологического обеспечения измерений в области термического анализа и калориметрии в Российской Федерации // *Эталоны. Стандартные образцы*. 2019. Т. 15, № 3. С. 15–22. <https://doi.org/10.20915/2077-1177-2019-15-3-15-22>
13. Certification of reference materials of alumel, nickel and iron for curie point / T. Wang [et al.] // *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*. 2018. Vol. 131. P. 1979–1985. <https://doi.org/10.1007/s10973-017-6618-4>
14. Вещество метеорита «Челябинск»: результаты геохимических и термомагнитных исследований / В. С. Антипин [и др.] // *Доклады Академии наук*. 2014. Т. 458, № 1. С. 57–60. <http://dx.doi.org/10.7868/S0869565214250136>
15. A study of the effect of purity on the use of nickel as a temperature standard for thermomagnetometry / P. K. Gallagher [et al.] // *Journal of Thermal Analysis*. 1993. Vol. 40. P. 1423–1430. <https://doi.org/10.1007/BF02546906>
16. ICTA Certified reference materials for thermogravimetry GM-761. Gaithersberg, MD.: N.I.S.T.
17. Mehczel J. D., Prime R. B. Thermal analysis of polymers: fundamentals and applications. New Jersey: John Wiley & Sons, 2009. P. 704.
18. Magnetic temperature standards for TG / P. K. Gallagher [et al.] // *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*. 2003. Vol. 72. P. 1109–1116. <https://doi.org/10.1023/A:1025032013135>
19. Legendre B., Sghaier M. Curie temperature of nickel // *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*. 2011. Vol. 105. P. 141–143. <https://doi.org/10.1007/s10973-011-1448-2>
20. Curie temperature control of magnetic materials using thermogravimetric measurements in magnetic field / E. Lysenko [et al.]. In: Lysenko E., Rogachev A., Starý O. (eds.) Recent developments in the field of non-destructive testing, safety and materials science. ICMTNT 2021. Studies in Systems, Decision and Control. 2023. Vol. 433. P. 195–203. [https://doi.org/10.1007/978-3-030-99060-2\\_18](https://doi.org/10.1007/978-3-030-99060-2_18)

#### REFERENCES

1. Hay B. A brief history of the thermal properties metrology. *Measurement*. 2020;155:107556. <https://doi.org/10.1016/j.measurement.2020.107556>
2. Gallagher P. K. Thermomagnetometry. *Journal of thermal analysis*. 1997;49:33–44. <https://doi.org/10.1007/BF01987419>

3. Lysenko E. N., Nikolaev E. V., Surzhikov A. P., Nikolaeva S. A. Kinetic analysis of lithium–titanium ferrite formation from mechanically milled reagents. *Materials Chemistry and Physics*. 2020;239: 122055. <https://doi.org/10.1016/j.matchemphys.2019.122055>
4. Astafyev A. L., Surzhikov A. P., Lysenko E. N. Estimation of thermomagnetometry method sensitivity for magnetic phase determination. *IOP Conf. Series: Materials Science and Engineering*. 2016;110:012090. <https://doi.org/10.1088/1757-899X/110/1/012090>
5. Astafyev A., Lysenko E., Surzhikov A., Nikolaev E., Vlasov V. Thermomagnetometric analysis of nickel–zinc ferrites. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*. 2020;142:1775–1781. <https://doi.org/10.1007/s10973-020-10182-3>
6. Katasonov P. A., Garifullin R. A. Thermal characterization of magnetite obtained by means of plasmaelectrolytic synthesis. *Letters on Materials*. 2013;3(4):322–325. <https://doi.org/10.22226/2410-3535-2013-4-322-325>
7. Hasier J., Riolo M. A., Nash P. Curie temperature determination via thermogravimetric and continuous wavelet transformation analysis. *EPJ Techniques and Instrumentation*. 2017;4:5. <https://doi.org/10.1140/epjti/s40485-017-0040-y>
8. Nash P., Meschel S., Gu Q. Two decades of calorimetry and thermal analysis at the thermal processing technology centre at illinois institute of technology. *Russian Journal of Physical Chemistry A*. 2020;94:2624–2639. <https://doi.org/10.1134/S003602442013018X>
9. Zhou Y., Nash Ph. On the Curie temperature and Nishizawa horn in the Al-Co-Ni system. *Journal of Alloys and Compounds*. 2019;779:566–576. <https://doi.org/10.1016/j.jallcom.2018.11.103>
10. Zhou Y., Nash P., Bessa S. M. et al. Phase equilibria in the Al-Co-Ni alloy system. *Journal of Phase Equilibria and Diffusion*. 2017;38:630–645. <https://doi.org/10.1007/s11669-017-0586-z>
11. Filtz J. R., Wu J., Stacey C., Hollandt J., Monte C., Hay B. et al. A European roadmap for thermophysical properties metrology. *International Journal of Thermophysics*. 2015;36:516–528. <https://doi.org/10.1007/s10765-014-1807-x>
12. Nepomiluev A. M., Kazantsev V. V., Shipitsyn A. P. Development of reference materials for thermodynamic properties: metrological support of measurements in the field of thermal analysis and calorimetry in Russia. *Measurement Standards. Reference Materials*. 2019;15(3):15–22. (In Russ.). <https://doi.org/10.20915/2077-1177-2019-15-3-15-22>
13. Wang T., Wang H., Wang, F., J. Li, Q. Zhang, Huang X. Certification of reference materials of alumel, nickel and iron for curie point. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*. 2018;131:1979–1985. <https://doi.org/10.1007/s10973-017-6618-4>
14. Antipin V. S., Kuz'min M. I., Pecherskii D. M., Tsel'movich V. A., Yazev S. A. The substance of the chelyabinsk meteorite: results of geochemical and thermomagnetic studies. *Doklady Earth Sciences*. 2014;458(1):57–60. <http://dx.doi.org/10.7868/S0869565214250136>
15. Gallagher P. K., Zhong Zm., Charsley E. L., Mikhail S. A., Todoki M., Taniguahi K. et al. A study of the effect of purity on the use of nickel as a temperature standard for thermomagnetometry. *Journal of Thermal Analysis*. 1993;40:1423–1430. (In Russ.). <https://doi.org/10.1007/BF02546906>
16. ICTA Certified reference materials for thermogravimetry GM-761. Gaithersberg, MD.: N.I.S.T.
17. Mehczel J. D., Prime R. B. Thermal analysis of polymers: fundamentals and applications. New Jersey: John Wiley & Sons; 2009. P. 704.
18. Gallagher P. K., Blaine R., Charsley E. L., Koga N., Ozao R., Sato H. et al. Magnetic temperature standards for TG. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*. 2003;72:1109–1116. <https://doi.org/10.1023/A:1025032013135>
19. Legendre B., Sghaier M. Curie temperature of nickel. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*. 2011;105:141–143. <https://doi.org/10.1007/s10973-011-1448-2>
20. Lysenko E., Surzhikov A., Nikolaev E., Starý O. Curie temperature control of magnetic materials using thermogravimetric measurements in magnetic field. In: Lysenko E., Rogachev A., Starý O. (eds.) *Recent developments in the field of non-destructive testing, safety and materials science. ICMTNT 2021*. Studies in Systems, Decision and Control. 2023;433:195–203. [https://doi.org/10.1007/978-3-030-99060-2\\_18](https://doi.org/10.1007/978-3-030-99060-2_18)

## БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

- ASTM E1582–00 Standard test method for temperature calibration of thermogravimetric analyzer. <https://doi.org/10.1520/E1582-00>
- ASTM E473–16 Standard terminology relating to thermal analysis and rheology. <https://doi.org/10.1520/E0473-16>
- ASTM E967–08 Standard test method for temperature calibration of differential scanning calorimeters and differential thermal analyzers. <https://doi.org/10.1520/E0967-18>
- ГОСТ 8.558-2009 ГСИ. Государственная поверочная схема для СИ температуры = State system for ensuring the uniformity of measurements. State verification schedule for means measuring temperature. М.: Стандартинформ, 2019. 14 с.
- ГОСТ ISO Guide 35–2015 Стандартные образцы – Общие и статистические принципы сертификации (аттестации) = Reference materials. General and statistical principles for certification. М.: Стандартинформ, 2017. 62 с.
- ГСО 2312–82/2316–82 Стандартный образец утвержденного типа температур и теплот фазовых переходов (комплект СОТФ) // Федеральный информационный фонд по обеспечению единства измерений : официальный сайт. 2022. URL: <https://fgis.gost.ru/fundmetrology/registry/19/items/393963> (дата обращения: 14.10.2022).
- ГСО 11890–2022/ГСО 11896–2022 Стандартный образец утвержденного типа температуры и удельной энтальпии фазовых переходов металлов и солей металлов (набор СО СОТФ-2) // Федеральный информационный фонд по обеспечению единства

измерений : официальный сайт. 2022. URL: <https://fgis.gost.ru/fundmetrology/registry/19/items/1398408> (дата обращения: 14.10.2022).

М.221.0029/RA.RU.311866/2021 Методика измерений температуры фазовых переходов высокочистых металлов и неорганических соединений методом дифференциальной сканирующей калориметрии // Федеральный информационный фонд по обеспечению единства измерений : официальный сайт. 2022. URL: <https://fgis.gost.ru/fundmetrology/registry/16/items/1391509> (дата обращения: 14.10.2022).

Реестр утвержденных типов средств измерений. // Федеральный информационный фонд по обеспечению единства измерений : официальный сайт. 2017. URL: <https://fgis.gost.ru/fundmetrology/registry/4> (дата обращения: 14.10.2022).

#### **ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ**

**Шипицын Артем Павлович** – ведущий инженер лаборатории термометрии и поверхностной плотности УНИИМ – филиала ФГУП «ВНИИМ им. Д. И. Менделеева»  
Россия, 620075, г. Екатеринбург, ул. Красноармейская, 4  
e-mail: [shipitsyn@uniim.ru](mailto:shipitsyn@uniim.ru)  
<https://orcid.org/0000-0002-8499-369X>

**Непомилуев Андрей Михайлович** – старший научный сотрудник лаборатории термометрии и поверхностной плотности УНИИМ – филиала ФГУП «ВНИИМ им. Д. И. Менделеева»  
Россия, 620075, г. Екатеринбург, ул. Красноармейская, 4  
e-mail: [nepomiluevam@uniim.ru](mailto:nepomiluevam@uniim.ru)  
<https://orcid.org/0000-0002-8654-9189>

**Тюрнина Анастасия Евгеньевна** – канд. физ.-мат. наук, заместитель заведующего лабораторией термометрии и поверхностной плотности УНИИМ – филиала ФГУП «ВНИИМ им. Д. И. Менделеева»  
Россия, 620075, г. Екатеринбург, ул. Красноармейская, 4  
e-mail: [anastasiya.uniim@mail.ru](mailto:anastasiya.uniim@mail.ru)  
<https://orcid.org/0000-0002-2032-3427>

#### **INFORMATION ABOUT THE AUTHORS**

**Artyom P. Shipitsyn** – Leading Engineer of the laboratory of thermometry and surface density, UNIIM – Affiliated Branch of the D. I. Mendeleev Institute for Metrology  
4 Krasnoarmeyskaya str., Yekaterinburg, 620075, Russia  
e-mail: [shipitsyn@uniim.ru](mailto:shipitsyn@uniim.ru)  
<https://orcid.org/0000-0002-8499-369X>

**Andrei M. Nepomiluev** – Senior Researcher of the laboratory of thermometry and surface density, UNIIM – Affiliated Branch of the D. I. Mendeleev Institute for Metrology  
4 Krasnoarmeyskaya str., Yekaterinburg, 620075, Russia  
e-mail: [nepomiluevam@uniim.ru](mailto:nepomiluevam@uniim.ru)  
<https://orcid.org/0000-0002-8654-9189>

**Anastasiya E. Tyurnina** – Cand. Sci. (Phys.-Math.), Deputy Head of the laboratory of thermometry and surface density, UNIIM – Affiliated Branch of the D. I. Mendeleev Institute for Metrology  
4 Krasnoarmeyskaya str., Yekaterinburg, 620075, Russia  
e-mail: [anastasiya.uniim@mail.ru](mailto:anastasiya.uniim@mail.ru)  
<https://orcid.org/0000-0002-2032-3427>

## СТАНДАРТНЫЕ ОБРАЗЦЫ

Научная статья  
УДК 615.322+543.062  
<https://doi.org/10.20915/2077-1177-2023-19-2-47-60>



# Вопросы использования стандартных образцов при анализе лекарственного растительного сырья и лекарственных растительных препаратов

Т. К. Рязанова  , В. А. Куркин 

ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Самара, Россия,  
 [t.k.ryazanova@samsmu.ru](mailto:t.k.ryazanova@samsmu.ru)

**Аннотация:** Необходимость усовершенствования фармакопейных подходов к стандартизации лекарственного растительного сырья (ЛРС) и лекарственных растительных препаратов (ЛРП), обеспечения выполнения принципа «сквозной» стандартизации в ряду «лекарственное растительное сырье – фитосубстанция – лекарственный растительный препарат» обуславливают актуальность разработки новых, более рациональных подходов к анализу объектов растительного происхождения.

Целью исследования являлось теоретико-экспериментальное обоснование использования стандартных образцов при разработке методик количественного анализа на примере некоторых видов растительного сырья и препаратов на его основе с позиции химического состава, стабильности и физико-химических свойств содержащихся в них биологически активных соединений.

Количественное определение действующих веществ проводили методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) с использованием хроматографа «Милихром-6» со спектрофотометрическим детектором в ультрафиолетовой (УФ-) области. Регистрацию УФ-спектров проводили с помощью спектрофотометра «Specord 40». Результаты измерений обрабатывали с помощью программ WinASPECT и Microsoft Excel 2016.

В результате исследования разработаны и валидированы методики количественного определения сирингина в коре сирени обыкновенной и в корневищах и корнях элеутерококка колючего, розавина и салидрозидов в корневищах и корнях родиолы розовой, арбутина в листьях толокнянки обыкновенной и брусники обыкновенной, изосалипурпозидов в цветках бессмертника песчаного, суммы антраценпроизводных в свежих листьях алоэ древовидного. Предложены спектрофотометрические методики определения суммы биологически активных фенолпропаноидов в пересчете на элеутерозид В (сирингин) в ЛРС и ЛРП элеутерококка колючего и суммы аралозидов в корнях аралии маньчжурской. На основе полученных данных научно обосновано использование в методиках анализа стандартных образцов сирингина (сирени обыкновенной кора, элеутерококка колючего корневища и корни), розавина и салидрозидов (родиолы розовой корневища и корни), суммы аммонийных солей аралозидов (аралии маньчжурской корни), арбутина (толокнянки обыкновенной и брусники обыкновенной листья), смеси алоинов А и В (алоэ древовидного листья свежие). Сформулирована концепция системного подхода к анализу лекарственного растительного сырья и препаратов на его основе.

**Ключевые слова:** лекарственное растительное сырье, лекарственные растительные препараты, биологически активные соединения, стандартные образцы, стандартизация, высокоэффективная жидкостная хроматография, спектрофотометрия

**Используемые сокращения:** БАС – биологически активные соединения; ВЭЖХ – высокоэффективная жидкостная хроматография; ЛРС – лекарственное растительное сырье; ЛРП – лекарственные растительные препараты; СО – стандартный образец.

**Ссылка при цитировании:** Рязанова Т. К., Куркин В. А. Вопросы использования стандартных образцов при анализе лекарственного растительного сырья и лекарственных растительных препаратов // Эталоны. Стандартные образцы. 2023. Т. 19, № 2. С. 47–60. <https://doi.org/10.20915/2077-1177-2023-19-2-47-60>

Статья поступила в редакцию 13.11.2022; одобрена после рецензирования 05.03.2023; принята к публикации 25.03.2023.

## REFERENCE MATERIALS

Research Article

# The Use of Reference Materials In the Analysis of Medicinal Plant Raw Materials and Herbal Medicinal Products

Tatyana K. Ryazanova  , Vladimir A. Kurkin 

Samara State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Samara, Russia,  
 t.k.ryazanova@samsmu.ru

**Abstract:** The need to improve pharmacopoeial approaches to the standardization of medicinal plant raw materials (MPRMs) and herbal medicinal products (HMPs), and the need to ensure the implementation of the principle of «cross-cutting» standardization in the series «medicinal plant raw material – phyto-substance – herbal medicinal product» determine the relevance of developing new, more rational approaches to the analysis of objects of plant origin.

The purpose of the research was the theoretical and experimental substantiation of the use of reference materials in the development of assay procedures on the example of certain types of plant raw materials and products based on it from the standpoint of the chemical composition, stability and physicochemical properties of the biologically active compounds contained in them.

Assay of active substances was carried out by high performance liquid chromatography (HPLC) using a Milichrome-6 chromatograph with a spectrophotometric detector in the ultraviolet (UV-) region. The UV spectra were recorded using a Specord 40 spectrophotometer. The measurement results were processed using the WinASPECT and Microsoft Excel 2016 programs.

As a result of research, procedures for assay of syringin in the bark of *Syringa vulgaris*, and in the rhizomes and roots of *Eleutherococcus senticosus*, rosavin and salidroside in the rhizomes and roots of *Rhodiola rosea*, arbutin in the leaves of *Arctostaphylos uva-ursi* and *Vaccinium vitis-idaea*, isosalipurposide in the flowers of *Helichrysum arenarium*, the amount of anthracene derivatives in fresh leaves of *Aloe arborescens* were developed and validated. Spectrophotometric methods for determining the amount of biologically active phenylpropanoids in terms of eleutheroside B (syringin) in MPRMs and HMPs of *Eleutherococcus senticosus* and the amount of aralosides in the roots of *Aralia Manchurian* were introduced. Based on the data obtained, the scientific rationale for the use of reference materials of syringin (*Syringa vulgaris* bark, *Eleutherococcus senticosus* rhizomes and roots), rosavin and salidroside (*Rhodiola rosea* rhizomes and roots), the sum of ammonium salts of aralosides (*Manchurian aralia* root), arbutin (*Arctostaphylos uva-ursi* and *Vaccinium vitis-idaea* leaves), mixtures of aloins A and B (*Aloe arborescens* fresh leaves) in the analysis procedures was provided. The concept of a systematic approach to the analysis of medicinal plant raw materials and products based on it was formulated.

**Keywords:** medicinal plant raw materials, herbal medicinal products, biologically active compounds, reference materials, standardization, high performance liquid chromatography, spectrophotometry

**Abbreviations used:** BACs – biologically active compounds; HPLC – high performance liquid chromatography; MPRM – medicinal plant raw material; HMP – herbal medicinal product; RM – reference material.

**For citation:** Ryazanova T. K., Kurkin V. A. The use of reference materials in the analysis of medicinal plant raw materials and herbal medicinal products. *Measurement Standards. Reference Materials*. 2023;19(2):47–60. <https://doi.org/10.20915/2077-1177-2023-19-2-47-60>

The article was submitted 13.11.2022; approved after reviewing 05.03.2023; accepted for publication 25.03.2023.

## Введение

Лекарственные растительные препараты (ЛРП) составляют значительную часть объемов продаж на фармацевтическом рынке. В то же время одной из проблем при разработке ЛРП является идентификация лекарственного растительного сырья (ЛРС). Решение этой проблемы заключается в комбинации физических, физико-химических, химических и биологических методов анализа [1]. При этом проблемными моментами являются условия пробоподготовки, выбор анализируемых веществ (индивидуальное вещество, группа биологически активных соединений (БАС), метода анализа и стандартного образца (СО) вещества, в пересчете на которое рассчитывается содержание БАС [2–7]. Сравнение методик анализа ЛРС и ЛРП показывает, что актуальной проблемой остается неабсолютное применение принципа «сквозной» стандартизации в ряду «сырье-субстанция-препарат» [5–7].

Одним из примеров необходимости актуализации фармакопейных требований являются несовершенства методик анализа ЛРС, содержащего различные группы БАС: простые фенолы (листья толокнянки обыкновенной, брусники обыкновенной), фенилпропаноиды (корневища и корни элеутерококка колючего и родиолы розовой, кора сирени обыкновенной), флавоноиды (цветки бессмертника песчаного), сапонины (корни аралии маньчжурской), антраценпроизводные (листья алоэ древовидного) [8, 9].

Например, для определения арбутина в листьях толокнянки обыкновенной и брусники обыкновенной в Государственной фармакопее Российской Федерации XIV издания используется спектрофотометрическая методика, предусматривающая предварительную очистку водно-этанольного извлечения путем фильтрования через слой алюминия оксида [10]. В соответствии с Европейской и Американской растительной фармакопеями определение арбутина проводят методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) [11–13]. В ВЭЖХ-методиках предусмотрено использование метанола, обращение с которым

требует выполнения определенных условий. Известны также фотоколориметрический метод, основанный на реакции азосочетания с азосоединением, и хроматоспектрофотометрический метод оценки содержания арбутина [13–16].

Фармакопейная методика количественного определения действующих веществ сырья аралии маньчжурской характеризуется многостадийностью и трудоемкостью. Методика включает экстракцию метанолом в течение 7 часов в аппарате Сокслета в сочетании со стадией кислотного гидролиза, осаждение сапогенина (олеаноловой кислоты) путем добавления равного объема воды к метанольному извлечению, очистку осадка сапогенина, растворение в смеси метанола и изобутилового спирта с последующим потенциометрическим титрованием 0,1 н раствором натрия гидроксида в смеси метанола и бензола [10]. Известны методики количественного определения сапонинов методом ультрафиолетовой спектрофотометрии [17].

Стандартизация сырья и препаратов родиолы розовой в ГФ РФ XIV издания (ФС.2.5.0036.15 «Родиолы розовой корневища и корни» и ФС.3.4.0008.18 «Родиолы розовой корневищ и корней экстракт жидкий») предусматривает количественное определение содержания салидрозида и суммы гликозидов коричневого спирта в пересчете на розавин [10]. Анализ проводят методом ВЭЖХ с УФ-детектированием (219 нм – определение салидрозида, 250 нм – определение суммы гликозидов коричневого спирта в пересчете на розавин). В то же время вызывает сомнение целесообразность определения суммы гликозидов коричневого спирта в пересчете на розавин. Розавин является наиболее лабильным соединением, который по сравнению с другими гликозидами коричневого спирта более чувствителен к условиям получения и хранения сырья в связи с возможностью ферментативного разрушения под воздействием фермента вицианоцидазы. Кроме того, используемая в фармакопейной методике для детекции салидрозида длина волны 219 нм менее специфична по отношению к сопутствующим компонентам

по сравнению с другим максимумом поглощения этого соединения – 278 нм (рис. 1) [18, 19].

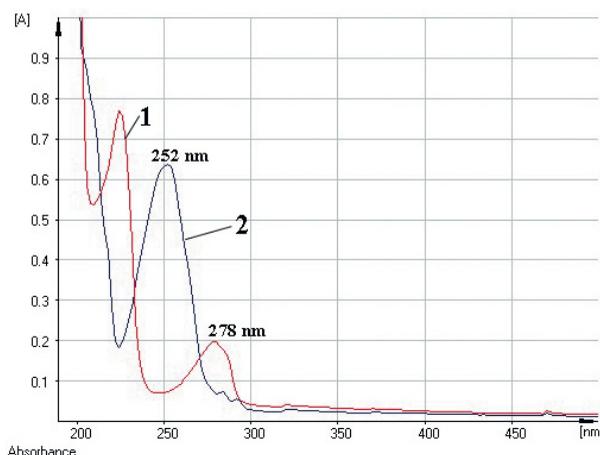


Рис. 1. УФ-спектры поглощения салидрозида (1) и розавина (2) (растворитель – 95 % этанол)

Fig. 1. UV absorption spectra of salidroside (1) and rosavin (2) (solvent – 95 % ethanol)

Для стандартизации сырья и препаратов элеутерококка колючего применяются разные подходы. В Европейской фармакопее (10 издание) стандартизация сырья элеутерококка колючего предусматривает качественный анализ сырья элеутерококка методом ТСХ в присутствии СО эскулина и каталпола, количественное определение суммы элеутерозидов В и Е с использованием в качестве стандарта феруловой кислоты методом ВЭЖХ в градиентном режиме элюирования с детекцией при длине волны 220 нм, при этом три указанных стандарта не содержатся в сырье [11]. В Российской Федерации в фармакопейной статье «Элеутерококка колючего корневища и корни»<sup>1</sup> качественный анализ основных групп БАС включает методы тонкослойной хроматографии в присутствии СО элеутерозида В (синоним: сирингин), качественные реакции и ВЭЖХ [10]. Для оценки подлинности жидкого экстракта из корневищ и корней элеутерококка используют методы ВЭЖХ, УФ-спектрофотометрии и качественные реакции [10]<sup>2</sup>. Количественно определяли содержание элеутерозида В методом ВЭЖХ и суммы элеутерозидов спектрофотометрическим методом [10]. В то же время элеутерозиды представляют собой различные классы БАС, поэтому

<sup>1</sup> ФС.2.5.0053.15 Элеутерококка колючего корневища и корни // Фармакопея.рф. URL: <https://pharmacopoeia.ru/fs-2-5-0053-15-eleuterokokka-kolyuchego-kornevishha-i-korni>

<sup>2</sup> ФС.3.4.0009.18 «Элеутерококка колючего корневищ и корней экстракт жидкий // Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. М.: 2018 год.

возникает вопрос относительно целесообразности и возможности определения их суммы. Кроме этого, открытым остается вопрос об оптимальном экстрагенте для извлечения элеутерозида В (сирингина) и суммы биологически активных элеутерозидов, поскольку в пробоподготовке для определения количественного содержания в фармакопейной методике используют 70 % этанол, в то время как для получения жидкого экстракта используется 40 % этанол [10]. Поэтому актуальным является усовершенствование существующих нормативных подходов и требований к качеству корневищ и корней элеутерококка колючего, принятых в Государственной фармакопее Российской Федерации XIV издания.

Кроме этого, целесообразна разработка унифицированной методики для определения элеутерозида В в коре сирени обыкновенной, так как кора предложена в качестве источника получения фармакопейного СО сирингина (ВФС 42-2088-92 «Сирингин-стандартный образец»). Для определения содержания сирингина в коре сирени используются спектрофотометрические, хроматоспектрофотометрические методы, метод высокоэффективной жидкостной хроматографии [20]. Несмотря на биологическую активность и значимость в качестве сырья для получения фармакопейного стандартного образца сирингина, кора сирени обыкновенной не включена в ГФ РФ XIV издания [10]. Оценка качества сырья сирени обыкновенной осуществляется в соответствии с ВФС 42-2106-92 «Кора сирени обыкновенной», в которой предусмотрено хроматоспектрофотометрическое определение сирингина.

Согласно ФС.2.5.0007.1 «Бессмертника песчаного цветки»<sup>3</sup> стандартизация этого вида ЛРС осуществляется по содержанию суммы флавоноидов в пересчете на изосалипурпозид [10]. С учетом того обстоятельства, что цветки бессмертника песчаного служат источником получения СО изосалипурпозид, целесообразным представляется разработка методики количественного определения именно этого соединения в ЛРС бессмертника методом ВЭЖХ [21–23].

Стандартизацию видов алоэ в Британской, Японской, Европейской фармакопеех и Фармакопее США проводят по содержанию барбалоина (алоина А) спектрофотометрическим методом [11, 12, 24–27]. В Российской Федерации в представленных на сайте Министерства здравоохранения проектах фармакопейных статей «Алоэ древовидного листья свежие» и «Алоэ древовидного листья» (взамен ФС 42-2191-84 и ФС 42-2800-91

<sup>3</sup> ФС.2.5.0007.1 Бессмертника песчаного цветки // Фармакопея.рф. URL: <https://pharmacopoeia.ru/fs-2-5-0007-15-bessmertnika-peschanogo-tsvetki/>

соответственно) количественное определение также предусмотрено проводить спектрофотометрическим методом с пересчетом содержания суммы антраценпроизводных на алоэ-эмодин. Все описанные в литературе методики многостадийны, предусматривают предварительный кислотный гидролиз в сочетании с окислением, жидкость-жидкостную экстракцию образовавшихся агликонов и последующее комплексообразование с магния ацетатом [24–28].

На основании вышесказанного целью работы являлось теоретико-экспериментальное обоснование использования СО при разработке методик количественного анализа на примере некоторых видов растительного сырья и препаратов на его основе с позиции химического состава, стабильности и физико-химических свойств содержащихся в них БАС.

### Материалы и методы

Объектами исследования являлись образцы ЛРС и ЛРП: промышленные образцы корней аралии маньчжурской (ООО «Экогрин», 2014 г.); промышленные образцы «Аралии настойка» (ОАО «Дальхимфарм» и ОАО «Тверская фармацевтическая фабрика»); листья брусники обыкновенной, заготовленные в Республике Марий Эл, Волжский район, г. Волжск, 2018 г.; листья толокнянки обыкновенной, заготовленные в Республике Марий Эл, Волжский район, г. Волжск, 2018 г.; образцы корневищ и корней родиолы розовой, заготовленные в Алтайском крае в 2016–2018 гг.; экспериментальные и промышленные образцы экстракта жидкого корневищ и корней родиолы розовой (экстрагент – 40 % этанол); образцы коры сирени обыкновенной, заготовленные в 2018–2020 г. в Ботаническом саду Самарского университета, в Самарской (с. Верхний Сускан, с. Ермаково) и Саратовской (с. Натальино) областях; образцы корневищ и корней элеутерококка колючего, заготовленные в Хабаровском крае в 2015–2018 гг.; свежие листья алоэ древовидного, культивируемого на кафедре фармакогнозии с ботаникой и основами фитотерапии, собранные в летне-осенний период 2020 г.; полученный *ex tempore* сок из свежих листьев алоэ древовидного; лекарственные препараты «Алоэ сок» (производитель ЗАО «Вифитех»), «Алоэ экстракт жидкий», раствор для подкожного введения двух разных производителей (ЗАО «Вифитех», ОАО «Дальхимфарм»).

Использование инструментальных методов анализа предполагает наличие СО. В Российской Федерации проблемы обеспечения СО лекарственных средств (ЛС) включают недостаточное производство национальных фармакопейных СО, длительность поставки,

высокая стоимость зарубежных фармакопейных СО (Европейская, Британская фармакопеи, Фармакопея США) [1–3]. В связи с этим в ряде случаев, когда методики предусматривали использование СО, нами были получены субстанции (смесь аммонийных солей аралозидов, барбалоин) или индивидуальные вещества (арбутин, сиригин, розавин, салидрозид, изосалипурпозид), соответствующие требованиям к СО по данным качественных и количественных анализов, масс-спектрометрии,  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$ -ЯМР-спектроскопии [10, 11]. Для деления индивидуальных соединений проводили жидкостную колоночную хроматографию приготовленных в лабораторных условиях водно-этанольных извлечений из растительного сырья (экстрагент – 70 % этиловый спирт, соотношение «сырье: экстрагент» 1:5) с использованием сорбента силикагель марки L 40/100 мкм (Чехия) [29–37]. Элюирование осуществляли смесями растворителей хлороформ-спирт этиловый 95 % в различных соотношениях (100:0 → 0:100). Контроль за ходом хроматографического разделения осуществляли методом тонкослойной хроматографии (ТСХ) на пластинках «Сорбфил ПТСХ-АФ-А-УФ» в системе хлороформ : 95 % этанол : вода 26 : 16 : 3 (об./об./об.) с детектированием в ультрафиолетовом свете зон гашения люминесценции (при 254 нм) и люминесцирующих зон (при 366 нм) с использованием хроматографического облучателя (ультрафиолетовый комплекс «УФК-254/365», производитель ООО «Петролазер»), а также фиксировали окрашенные зоны при естественном освещении после обработки пластин раствором диазобензолсульфокислоты в насыщенном растворе натрия карбоната. Для последующей очистки проводили повторное хроматографическое разделение на других сорбентах (полиамид, сефадекс LH-20) и подбирали условия для кристаллизации. Выход целевых веществ составлял не менее 60,0 % от их содержания в сырье, рассчитанного по данным количественных анализов.  $^1\text{H}$ -ЯМР- и  $^{13}\text{C}$ -ЯМР-спектры регистрировали с использованием ЯМР-спектрометров «Bruker AM 300» (300 МГц) и «Bruker DRX 500» (126,76 МГц). Масс-спектры электронного удара регистрировали на масс-спектрометре «Kratos MS-30» при энергии ионизирующих электронов 70 эВ и температуре ионного источника 250 °С.

В общем случае подготовка для целей количественного определения БАС проводилась следующим образом: около 1 г сырья, измельченного до размера частиц, проходящих сквозь сито с отверстиями диаметром 2 мм, (точная навеска) помещали в колбу со шлифом вместимостью 100 см<sup>3</sup>, прибавляли 30–50 см<sup>3</sup> водно-этанольной смеси (количество растворителя и состав

смести зависел от ЛРС и анализируемых БАС). Колбу закрывали пробкой и взвешивали с точностью до  $\pm 0,01$  г, присоединяли к обратному холодильнику и нагревали на кипящей водяной бане (умеренное кипение) в течение 60 мин. Затем колбу охлаждали в течение 30 мин., закрывали той же пробкой, снова взвешивали и восполняли недостающий экстрагент до первоначальной массы. Извлечение фильтровали через бумажный фильтр (красная полоса). Для хроматографических исследований раствор дополнительно фильтровали через мембранный фильтр Millipore (0,45 мкм).

Приготовление растворов СО заключалось в растворении 0,025–0,030 г (точная навеска) веществ в подходящем растворителе в мерной колбе вместимостью 50 мл, доведении объема раствора до метки тем же растворителем.

Для каждого из объектов определяли условия пробоподготовки для последующего анализа. С этой целью сравнивали экстракционную способность различных экстрагентов (вода очищенная, 40 %, 70 % и 95 % этанол), изучали влияние времени экстракции (30, 60 или 90 мин.) и соотношения «сырье: экстрагент» (1:30; 1:50 и 1:100) на выход действующих веществ [29–37].

Регистрацию ультрафиолетовых спектров проводили с помощью спектрофотометра «Specord 40» (Analytik Jena). ВЭЖХ-анализ осуществляли с использованием хроматографа «Миличром-6» (НПАО «Научприбор») в следующих условиях обращенно-фазовой хроматографии в изократическом режиме элюирования: стальная колонка «КАХ-6–80–4» (2 мм x 80 мм; Сепарон-С18), подвижная фаза – ацетонитрил: 1 % раствор уксусной кислоты в воде в различных соотношениях, скорость элюирования – 100 мкл/мин., объем элюента – 1500–2500 мкл. Оптимальное соотношение компонентов подвижной фазы определяли по разрешению пиков, коэффициенту асимметрии пика. Расчет содержания БАС проводили методом внешнего стандарта, в качестве которого использовали выделенные из растительного сырья и идентифицированные индивидуальные вещества с установленной ранее методом массового баланса степень чистоты. Пригодность хроматографической системы оценивали в соответствии с ОФС.1.2.1.2.0001.15 «Хроматография»<sup>4</sup>. Статистическую обработку результатов количественного определения проводили в соответствии с ОФС.1.1.0013.15 «Статистическая обработка результатов химического эксперимента»<sup>5</sup>. Валидацию

<sup>4</sup> ОФС.1.2.1.2.0001.15 Хроматография // Фармакопей.пф. URL: <https://pharmacopoeia.ru/ofs-1-2-1-2-0001-15-hromatografiya/>

<sup>5</sup> ОФС.1.1.0013.15 Статистическая обработка результатов химического эксперимента // Фармакопей.пф. URL: <https://>

методик осуществляли в соответствии с ОФС.1.1.0012.15 «Валидация аналитических методик»<sup>6</sup>. Правильность методик определяли методом добавок путем добавления водно-этанольного раствора, выделенного ранее идентифицированного индивидуального компонента с установленной степенью чистоты (кандидата в фармакопейные СО) к испытуемому раствору (80 %, 100 %, 120 % по отношению к содержанию вещества в извлечении).

Кроме этого, были получены экспериментальные образцы сиропов элеутерококка колючего, толокнянки обыкновенной и брусники обыкновенной. Сироп элеутерококка колючего получали на основе жидкого экстракта, содержание которого с учетом рекомендуемой дозы зарегистрированного препарата составило 5 % от общей массы сиропа. Сиропы из листьев толокнянки обыкновенной и брусники обыкновенной получали по стандартной технологии сиропов с использованием вместо воды очищенной отвара из растительного сырья. В качестве корригентов использовали сахарозу или сорбит. При оценке количественного содержания действующих компонентов пробоподготовку осуществляли путем разбавления аликвоты исследуемых образцов 10-кратным количеством 95 % этанола, полученные растворы выдерживали некоторое время до выпадения осадка и фильтровали через слой алюминия оксида (х. ч., нейтральный II по Брокману) высотой 0,5 см в стеклянном фильтре ПОР 100 диаметром 2 см в мерную колбу вместимостью 25 см<sup>3</sup>. Количественное определение биологически активных соединений в экспериментальных и коммерческих препаратах проводилось с использованием подходов, описанных для ЛРС, на основе которых эти препараты получали.

## Результаты и обсуждение

В результате исследования с использованием метода ВЭЖХ разработаны и валидированы методики количественного определения арбутина в листьях толокнянки обыкновенной и брусники обыкновенной, сирингина в ЛРС и ЛРП сирени обыкновенной и элеутерококка колючего, розавина и салидрозиды в ЛРС и ЛРП родюлы розовой, арбутина в ЛРС и ЛРП толокнянки обыкновенной и брусники обыкновенной, изосалипурпозиды

[pharmacopoeia.ru/wp-content/uploads/2016/11/OFS.1.1.0013.15-Statisticheskaya-obrabotka-rezultatov-eksperimenta.pdf](https://pharmacopoeia.ru/wp-content/uploads/2016/11/OFS.1.1.0013.15-Statisticheskaya-obrabotka-rezultatov-eksperimenta.pdf)  
ОФС.1.2.1.2.0001.15 Хроматография // Фармакопей.пф. URL: <https://pharmacopoeia.ru/ofs-1-2-1-2-0001-15-hromatografiya/>

<sup>6</sup> ОФС.1.1.0012.15 Валидация аналитических методик // Фармакопей.пф. URL: <https://pharmacopoeia.ru/ofs-1-1-0012-15-validatsiya-analicheskikh-metodik/>

в ЛРС и ЛРП бессмертника песчаного. Оптимальные условия пробоподготовки и анализа, определенные по наибольшей концентрации извлекаемых БАС, представлены в табл. 1. Во всех случаях определено, что оптимальным временем экстракции из изученного диапазона (30, 60 и 90 мин.) было 60 мин.

Для всех методик подтверждена линейность зависимости высоты пика от концентрации анализируемого вещества в указанном в табл. 2 диапазоне, получены удовлетворительные метрологические характеристики по показателям правильности, повторяемости, промежуточной прецизионности.

С использованием разработанных методик определено количественное содержание действующих компонентов в ЛРС на основе исследуемых ЛРС с использованием принципа унификации подходов к анализу в ряду «ЛРС – фитосубстанция – ЛРП» (табл. 3).

Для тех случаев, когда затруднительно определить индивидуального компонента, вносящего наибольший вклад в биологическую активность ЛРС и ЛРП и/или в наибольшей степени подверженного процессам деструкции в процессе заготовки сырья и его хранения, были разработаны методики определения суммы БАС спектрофотометрическим методом.

В частности, нами были разработаны подходы для оценки количественного содержания суммы сапонинов (аралозидов) в сырье и препаратах аралии маньчжурской с использованием в качестве СО суммы аммонийных солей аралозидов, обозначаемых как «Сапарал». Для этого оптимизирована технологическая схема получения «Сапарала» [17]. Полученные в ходе наших исследований образцы сапарала представляли собой аморфный порошок кремового цвета без запаха с содержанием суммы аралозидов более

Таблица 1. Общая характеристика ВЭЖХ-методик анализа биологически активных соединений в исследуемом лекарственном растительном сырье

Table 1. The general characteristic of HPLC methods for the analysis of biologically active compounds in the studied medicinal plant raw materials

ЛРС	Экстрагент	Соотношение «сырье-экстрагент» (масса-объем)	Необходимость очистки (фильтрация через слой алюминия оксида)	Подвижная фаза – ацетонитрил – 1% раствор уксусной кислоты	Детекция	Определяемое вещество	Время удерживания компонентов, мин.
Листья толокнянки обыкновенной	40% этанол	1:50	Требуется	1:9	280 нм	арбутин	4,87±0,03*
Листья брусники обыкновенной	Вода очищенная	1:50	Требуется	1:9	280 нм	арбутин	4,87±0,03*
Кора сирени обыкновенной	70% этанол	1:30	Не требуется	15:85	266 нм	сирингин (элеутерозид В)	2,82±0,08
Корневища и корни элеутерококка колючего	40% этанол	1:50	Требуется	15:85	266 нм	сирингин (элеутерозид В)	2,84±0,08
Корневища и корни родиолы розовой	70% этанол	1:30	Не требуется	14:86	252 нм 278 нм	розавин салидрозид	12,82±0,07 2,98±0,07
Цветки бессмертника песчаного	70% этанол	1:50	Не требуется	25:75	360 нм	изосалипурпозид	12,84±0,08

Таблица 2. Метрологические характеристики ВЭЖХ-методик анализа биологически активных соединений в исследуемом лекарственном растительном сырье

Table 2. Metrological characteristics of HPLC methods for the analysis of biologically active compounds in the investigated medicinal plant raw materials

ЛРС (БАС)	$\bar{X}$ , %	$\bar{E}$ , % ( $P=95\%$ , $n=10$ )	Диапазон концентрации для определения линейности ( $r^2$ )	Правильность (открываемость), %
Листья толокнянки обыкновенной (арбутин)	11,2	3,1	0,076–0,49 мг/мл (0,9994)	99,5
Листья брусники обыкновенной (арбутин)	4,8	2,1	0,076–0,49 мг/мл (0,9994)	99,5
Кора сирени обыкновенной (сирингин)	5,4	3,2	0,34–0,51 мг/мл (0,9997)	98,8
Корневища и корни элеутерококка колючего (сирингин)	0,089	3,3	0,34–0,51 мг/мл (0,9997)	98,3
Корневища и корни родиолы розовой (розавин)	1,4	4,4	0,12–0,96 мг/мл (0,9973)	100,4
Корневища и корни родиолы розовой (салидрозид)	2,9	4,7	0,15–1,47 мг/мл (0,99996)	99,1
Цветки бессмертника песчаного (изосалипурпозид)	1,45	4,1	0,20–1,40 мг/мл (0,9964)	97,8

Обозначения:  $\bar{X}$  – среднее значение;  $P$  – доверительная вероятность,  $\bar{E}$  – относительная ошибка среднего результата,  $r^2$  – коэффициент детерминации.

Таблица 3. Содержание действующих веществ в коммерческих и экспериментальных препаратах на основе исследуемых видов лекарственного растительного сырья

Table 3. The content of active ingredients in commercial and investigational products based on the studied types of medicinal plant raw materials

ЛРП	Тип ЛРП	Необходимость очистки (фильтрование через слой алюминия оксида)	Определяемое вещество	Содержание действующего вещества, %
Толокнянки сироп	Экспериментальный	Требуется	арбутин	$0,86 \pm 0,02$
Брусники сироп	Экспериментальный	Требуется	арбутин	$0,70 \pm 0,02$
Сирени обыкновенной настойка	Экспериментальный	Не требуется	сирингин (элеутерозид В)	$0,45 \pm 0,03$
Элеутерококка экстракт жидкий	Коммерческий	Требуется	сирингин (элеутерозид В)	От $0,065 \pm 0,003$ до $0,089 \pm 0,004$
Элеутерококка сироп	Экспериментальный	Требуется	сирингин (элеутерозид В)	От $0,0026 \pm 0,0003$ до $0,0029 \pm 0,0003$
Родиолы экстракт жидкий	Коммерческий	Не требуется	розавин салидрозид	От $0,21 \pm 0,03$ до $0,32 \pm 0,04$ От $0,96 \pm 0,04$ до $2,75 \pm 0,08$
Цветки бессмертника песчаного	Коммерческий	Не требуется	изосалипурпозид	От $1,22 \pm 0,03$ до $1,42 \pm 0,03$

80 % ( $85,06 \pm 1,12$  %) в пересчете на аммонийную соль аралозидов А, В и С с усредненной молекулярной массой. Выход готового продукта составил 62,9–65,0 %.

Разработана методика количественного определения суммы сапонинов аралии (аралозидов) в сырье и препаратах аралии маньчжурской методом спектрофотометрии продуктов взаимодействия анализируемых веществ с концентрированной серной кислотой при аналитической длине волны 510 нм. Расчет количественного содержания проводили с использованием данных по «Сапаралу» или (в случае отсутствия стандартного образца «Сапарала») с использованием значения удельного показателя поглощения для «Сапарала» после взаимодействия с концентрированной серной кислотой с учетом содержания в нем суммы аралозидов –56,0. Для сырья установлено, что оптимальными условиями экстракции являются следующие условия: 70 % этанол, соотношение «сырье – экстрагент» 1:50, время экстракции – 60 мин. С использованием этой методики проанализировано содержание суммы сапонинов в образцах корней аралии маньчжурской (варьировало от  $9,41 \pm 0,18$  % до  $10,46 \pm 0,15$  %), а также в образцах коммерчески доступных настоек аралии маньчжурской (составляло от  $1,51 \pm 0,05$  % до  $1,72 \pm 0,06$  %).

Для сырья и препаратов элеутерококка колючего взамен фармакопейной методики по определению суммы элеутерозидов предложена методика определения суммы биологически активных фенилпропаноидов, которая заключается в получении водно-спиртового извлечения из корневищ и корней элеутерококка колючего, его очистке путем фильтрования через слой алюминия оксида с последующим спектрофотометрическим определением суммы фенилпропаноидов при аналитической длине волны 266 нм в пересчете на элеутерозид В (сирингин). Изучение влияния экстракционной способности различных водно-этанольных смесей показало, что наиболее оптимальным экстрагентом в отношении извлечения суммы фенилпропаноидов является 40 % этанол при соотношении «сырье: экстрагент» 1:50 и времени экстракции 60 мин. Метрологические характеристики спектрофотометрической методики определения суммы фенилпропаноидов в пересчете на элеутерозид В (с очисткой через слой алюминия оксида) свидетельствуют о том, что относительная ошибка среднего результата количественного определения в корневищах и корнях элеутерококка колючего с достоверной вероятностью 95 % составляет +4,20 %, в жидком экстракте – +6,24 %. Содержание суммы фенилпропаноидов в корнях и корневищах элеутерококка колючего варьировало от  $0,30 \pm 0,02$  % до  $0,37 \pm 0,02$  %.

Разработана и валидирована методика количественного определения суммы антраценпроизводных методом дифференциальной спектрофотометрии (максимум поглощения при длине волны 412 нм) в пересчете на барбалоин в ЛРС и ЛРП алоэ древовидного. В ходе разработки методики определено, что важными параметрами являются: состав экстрагента (40 % этанол), соотношение «сырье-экстрагент» – 1:50, время экстракции 60 мин. Подтверждена линейность зависимости значения оптической плотности от концентрации анализируемого вещества, получены удовлетворительные метрологические характеристики по показателям правильности, повторяемости, промежуточной прецизионности. Относительная ошибка среднего результата определения суммы антраценпроизводных в свежих листьях алоэ древовидного с достоверной вероятностью 95 % составила  $\pm 3,36$  %. В соответствии с принципами унификации и гармонизации аналитических подходов для ЛРС и ЛРП на его основе разработанная для анализа сырья методика была адаптирована нами для анализа, полученного *ex tempore* сока алоэ древовидного и лекарственных препаратов «Алоэ сок» (ЗАО «Вифитех»), «Алоэ экстракт жидкий», раствор для подкожного введения (ОАО «Дальхимфарм»; ЗАО «Вифитех»). Содержание суммы антраценпроизводных в пересчете на барбалоин составило  $0,50 \pm 0,02$  % в свежеприготовленном соке алоэ древовидного,  $0,135 \pm 0,006$  % в препарате «Алоэ сок» и  $0,020 \pm 0,001$  % в препаратах «Алоэ экстракт жидкий», раствор для подкожного введения.

В результате проведенных исследований сформулирована концепция системного подхода к анализу ЛРС и ЛРП, содержащих БАС ароматической и терпеноидной природы (рис. 2).

Основные положения этой концепции можно сформулировать следующим образом:

– при выборе метода анализа количественного определения действующих веществ следует учитывать целевое назначение ЛРС (источник СО, суммы БАС, экстракционные препараты и др.), фармакотерапевтическую значимость компонентов, технологические особенности (возможность выделения БАС из ЛРС) и стабильность БАС (имеются ли диагности значимые лабильные БАС).

– при выборе СО в фармакопейных методиках анализа следует использовать диагностически значимое вещество, присутствующее в растении, или вещество того же класса БАС с близкими физико-химическими характеристиками.

– принцип унификации подходов к оценке подлинности и количественному определению действующих



Рис. 2. Принципы системного подхода к анализу ЛРС и ЛРП  
 Fig. 2. The principles of a systematic approach to the analysis of medicinal plant raw materials and herbal medicinal products

веществ в ЛРС и полученных на его основе фармацевтических субстанциях и ЛРП.

### Заключение

Таким образом, в результате исследований научно обосновано использование в методиках качественного и количественного анализа СО сиринагина (сирени обыкновенной кора, элеутерококка колючего корневища и корни), розавина и салидрозида (родиолы розовой корневища и корни), суммы аммонийных солей арализидов (аралии маньчжурской корни), арбутина (толокнянки обыкновенной листья, брусники обыкновенной листья), смеси алоинов А и В (алоэ древовидного листья свежие).

Разработаны и валидированы методики количественного определения сиринагина в ЛРС и ЛРП сирени обыкновенной и элеутерококка колючего, суммы биологически активных фенилпропаноидов в ЛРС и ЛРП элеутерококка колючего, розавина и салидрозида в ЛРС и ЛРП родиолы розовой, арбутина в ЛРС и ЛРП толокнянки обыкновенной и брусники обыкновенной, изосалипурпозидов в ЛРС и ЛРП бессмертника песчаного, суммы антраценпроизводных в пересчете на барбалоин в ЛРС и ЛРП алоэ древовидного, суммы сапонинов аралии (арализидов) в корнях аралии маньчжурской.

Для унификации требований к качеству и мониторинга влияния технологического процесса на эффективность экстракции и стабильность БАС разработанные для ЛРС подходы к количественному определению действующих веществ следует использовать для

анализа полученных на его основе фармацевтических субстанций и ЛРП.

**Благодарности:** Исследование было выполнено в рамках проекта «Разработка национальных подходов к стандартизации лекарственных растительных препаратов, лекарственного растительного сырья и фитобиотехнологических продуктов» при финансовой государственной поддержке в виде Стипендии Президента РФ для молодых ученых и аспирантов, осуществляющих перспективные научные исследования и разработки по приоритетным направлениям модернизации российской экономики». Авторы выражают благодарность рецензентам за экспертное мнение и конструктивный подход.

**Acknowledgments:** The study was carried out within the project «Development of national approaches to the standardization of herbal medicinal products, medicinal plant raw materials and phytobiotechnological products» with financial government support in the form of a Scholarship of the President of the Russian Federation for young scientists and postgraduates carrying out promising research and development on priority directions of Russian economy modernization. The authors are grateful to the reviewers for their expert advice and constructive attitude.

**Вклад соавторов:** Рязанова Т. К. – проведение исследовательских работ, разработка методики, осуществление формального анализа, валидация, написание чернового варианта статьи; Куркин В. А. – разработка концепции исследования, интерпретация <sup>1</sup>H-ЯМР-,

<sup>13</sup>C-ЯМР-спектров, масс-спектров и УФ-спектров выделенных БАС, проверка и редакция текста статьи.

**Contribution of the authors:** Ryazanova T. K. – conducting research, development of a methodology, formal analysis, validation, writing a draft of the article; Kurkin V. A. – development of the research concept, interpretation of <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR spectra, mass spectra and UV spectra of isolated BACs, revision of the text.

**Конфликт интересов:** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. Материал статьи подготовлен на основе доклада, представленного на V Международной научной конференции

«Стандартные образцы в измерениях и технологиях» (Екатеринбург, 13–16 сентября 2022 г.). Переводная версия статьи на английском языке планируется к публикации в книге Sobina E. et al. (eds.). Reference Materials in Measurement and Technology. RMMT 2022. Switzerland: Springer, Cham.

**Conflict of interest:** The authors declare no conflict of interest. The material of the article was prepared on the basis of the report presented at the V International Scientific Conference «Reference Materials in Measurement and Technology» (Yekaterinburg, September 13–16, 2022). A translated version of the article in English is planned for publication in the book Sobina E. et al. (eds.). Reference Materials in Measurement and Technology. RMMT 2022. Switzerland: Springer, Cham.

## СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Самылина И. А., Куркин В. А., Яковлев Г. П. Научные основы разработки и стандартизации лекарственных растительных средств // Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения. Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств. 2016. № 1. С. 41–44.
2. Современные проблемы стандартных образцов лекарственных средств в Российской Федерации / Р. А. Волкова [и др.] // Фармация. 2020. Т. 69, № 2. С. 5–11. <https://doi.org/10.29296/25419218-2020-02-01>
3. Воронин А. В., Малкова А. В. Методология исследования отдельных многокомпонентных объектов аналитического контроля в судебно-химической экспертизе и фармацевтическом анализе: монография. Самара: Инсома-пресс, 2020. 328 с.
4. Леонтьев Д. А., Подпружников Ю. В., Воловик Н. В. Роль стандартных образцов в обеспечении качества лекарственных средств: регуляторные и метрологические аспекты // Разработка и регистрация лекарственных средств. 2016. № 3(16). С. 180–188.
5. Современные требования к качеству лекарственных средств растительного происхождения / Е. И. Саканян [и др.] // Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения. Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств. 2018. Т. 8, № 3. С. 170–178. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2018-8-3-170-178>
6. Сокольская Т. А., Шемерякина Т. Б., Даргаева Т. Д. Использование стандартных образцов для анализа лекарственных растительных препаратов // Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения. Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств. 2011. № 2. С. 43–46.
7. Требования к качеству и методам анализа фармакопейных стандартных образцов растительного происхождения / Т. Б. Шемерякина [и др.] // Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения. Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств. 2014. № 1. С. 51–54.
8. Актуальные аспекты стандартизации лекарственного растительного сырья и лекарственных растительных препаратов / В. А. Куркин [и др.] // Современные проблемы фармакогнозии: сборник материалов I Межвузовской студенческой научно-практической конференции, посвященной 45-летию фармацевтического факультета Самарского государственного медицинского университета, Самара, 22 октября 2016. Самара: ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, 2016. С. 123–127.
9. Оленников Д. Н., Зилфикаров И. Н., Ибрагимов Т. А. Исследование химического состава алое древовидного (*Aloe arborescens* Mill.) // Химия растительного сырья. 2010. № 3. С. 77–82.
10. Государственная Фармакопея Российской Федерации: XIV издание. В 4 т. М.: Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2018. URL: <https://minzdrav.gov.ru/poleznye-resursy/xiv-izdanie-gosudarstvennoy-farmakopei-rossiyskoy-federatsii>
11. European Pharmacopoeia. 10th Ed. Version 1.7.0. [сайт]. URL: <https://pheur.edqm.eu/home> (дата обращения: 13.10.2022).
12. American herbal pharmacopoeia botanical pharmacognosy. botanical pharmacognosy – microscopic characterization of botanical medicines / R. Upton [et al.] eds. Florida, USA : CRC Press, 2011. 733 p. <https://doi.org/10.1201/b10413>
13. Моисеев Д. В. Определение арбутина в листьях брусники обыкновенной методом ВЭЖХ // Вестник фармации. 2011. № 1 (51). С. 40–45.
14. Федосеева Л. М. Анализ арбутина подземных и надземных вегетативных органов бадана толстолистного (*Bergenia crassifolia* (L.) Fitch.), произрастающего на Алтае // Химия растительного сырья. 2003. № 1. С. 73–77.
15. Chemical information review document for arbutin [CAS No. 497–76–7] and Extracts from *Arctostaphylos uva-ursi* // Semantic scholar [website]. URL: <https://www.semanticscholar.org/paper/Chemical-Information-Review-Document-for-Arbutin/Od65672d2e6f910a0d9351786424f32cff65c089> (дата обращения: 12.12.2021).
16. EMA/HMPC/573462/2009 Rev.1 Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC) *Arctostaphylos uva-ursi* (L.) Spreng., folium. 2012.
17. Kurkin V. A., Ryazanova T. K. Quantitative determination of total saponins in *Aralia mandshurica* plant raw material // Pharmaceutical Chemistry Journal. 2018. Vol. 52, № 5. P. 455–458. <https://doi.org/10.1007/s11094-018-1838-x>

18. О качестве сырья родиолы розовой / В. А. Куркин [и др.] // Химико-фармацевтический журнал. 1989. Т. 23, № 11. С. 1364–1367.
19. Динамика накопления розавидина и салидрозидов в корневищах родиолы розовой / А. А. Кирьянов [и др.] // Химико-фармацевтический журнал. 1989. Т. 23, № 4. С. 449–452.
20. Куркин В. А. Фенилпропаноиды лекарственных растений. Распространение, классификация, структурный анализ, биологическая активность // Химия природных соединений. 2003. № 2. С. 87–110.
21. Куркина А. В. Флавоноиды фармакопейных растений: монография Самара: Офорт, ГБОУ ВПО СамГМУ Минздравсоцразвития России, 2012. 290 с.
22. Куркина А. В. Актуальные аспекты стандартизации лекарственного растительного сырья, содержащего флавоноиды // Бюллетень сибирской медицины. 2011. № 5. С. 150–153. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2011-5-150-154>
23. Куркина А. В., Рыжов В. М., Авдеева Е. В. Определение содержания изосалипурпозидов в цветках бессмертника песчаного // Фармация. 2011. № 1. С. 12–14.
24. The United States Pharmacopeia and The National Formulary (USP 38-NF 33); The United States Pharmacopeial Convention. Inc.: Rockville, MD, 2015.
25. Japanese Pharmacopoeia, 18th ed. (English Version). The ministry of health, labour and welfare. 2021.
26. Сергунова Е. В., Сорокина А. А. Изучение показателей качества листьев алоэ древовидного различными способами консервации // Фармация. 2019. № 7(68). С. 21–25. <https://doi.org/10.29296/25419218-2019-07-04>
27. Olennikov D., Rokhin A., Zilfikarov I. Method for determining content of phenolic compounds in *Aloe arborescens* // Chemistry of Natural Compounds. 2008. Vol. 44. P. 715–718. <https://doi.org/10.1007/s10600-009-9192-6>
28. Modern aspects of pharmacognostic and biochemical study of succulent raw material of *Aloe arborescens* and *Callisia fragrans* / I. Zilfikarov [et al.]. Moscow Region, Schyolkovo: Publisher Marchotin P. Yu., 2013.
29. Количественное определение арбутина в листьях толочнянки обыкновенной / В. А. Куркин [и др.] // Химия растительного сырья. 2015. № 1. С. 95–100.
30. Определение арбутина в листьях брусники обыкновенной / В. А. Куркин [и др.] // Химико-фармацевтический журнал. 2017. Т. 51, № 4. С. 34–37.
31. Куркин В. А., Рязанова Т. К., Серебрякова А. Д. Разработка подходов к стандартизации коры сирени обыкновенной // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2021. Т. 24, № 7. С. 37–44. <https://doi.org/10.29296/25877313-2021-07-06>
32. Определение содержания алоэина в листьях и препаратах алоэ древовидного методом ВЭЖХ / В. А. Куркин [и др.] // Химико-фармацевтический журнал. 2021. Т. 55, № 5. С. 13–18. <https://doi.org/10.30906/0023-1134-2021-55-5-13-18>
33. Куркин В. А., Рязанова Т. К. Актуальные аспекты стандартизации корневищ и корней родиолы розовой // Химико-фармацевтический журнал. 2021. Т. 55, № 8. С. 40–44. <https://doi.org/10.30906/0023-1134-2021-55-8-40-44>
34. Разработка методик количественного определения суммы антраценпроизводных в сырье и препаратах *Aloe arborescens* Mill // В. А. Куркин [и др.] // Химия растительного сырья. 2021. № 3. С. 153–161. <https://doi.org/10.14258/jcprp.2021039221>
35. Куркин В. А., Рязанова Т. К. Вопросы стандартизации лекарственных препаратов родиолы розовой // Фармация и фармакология. 2021. Т. 9, № 3. С. 185–194. <https://doi.org/10.19163/2307-9266-2021-9-3-185-194>
36. Куркин В. А., Рязанова Т. К. Методологические подходы к стандартизации корневищ и корней элеутерококка колючего // Химико-фармацевтический журнал. 2022. Т. 56, № 3. С. 34–41. <https://doi.org/10.30906/0023-1134-2022-56-3-34-41>
37. Рязанова Т. К., Куркина А. В., Куркин В. А. Разработка подходов к стандартизации сырья и препаратов бессмертника песчаного // От биохимии растений к биохимии человека: сборник трудов международной научной конференции, Москва, 16–17 июня 2022 г. М.: ФГБНУ ВИЛАР, 2022. С. 237–241.

## REFERENCES

1. Samylyna I. A., Kurkin V. A., Yakovlev G. P. Scientific basis of the development and standardization of herbal medicines. *Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products. Regulatory Research and Medicine Evaluation*. 2016;(1):41–44. (In Russ.).
2. Volkova R. A., Fadeikina O. V., Ustinnikova O. B., Sakanyan E. I., Merkulov V. A., Movsesyants A. A. et al. Current problems with the standard samples of medicines in the Russian Federation. *Farmatsiya*. 2020;69(2):5–11. (In Russ.). <https://doi.org/10.29296/25419218-2020-02-01>
3. Voronin A. V., Malkova A. V. Methodology for the study of some multicomponent objects of analytical control in forensic chemical expertise and pharmaceutical analysis: monograph. Samara: Insoma-press; 2020. 328 p. (In Russ.).
4. Leontiev D. A., Podpruzhnikov Y. V., Volovky N. V. The role of reference standards in quality assurance for medicines: regulatory and metrological aspects. *Drug Development & Registration*. 2016;(3):180–188. (In Russ.).
5. Sakanyan E. I., Kovaleva E. L., Frolova L. N., Shelestova V. V. Current requirements for the quality of herbal medicinal products. *The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products*. 2018;8(3):170–178. (In Russ.). <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2018-8-3-170-178>
6. Sokol'skaya T. A., Shemeryankina T. B., Dargaeva T. D. Use of reference standards for the analysis of herbal medicines. *The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products*. 2011;(2):43–46. (In Russ.).
7. Shemeryankina T. B., Sakanyan E. I., Merkulov V. A., Bunyatyan N. D., Kovalyova E. L., Mit'kina L. I. et al. The requirements for methods of analysis and the quality of pharmacopoeia reference standards for herbal medicines. *The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products*. 2014;(1):51–54. (In Russ.).

8. Kurkin V. A., Avdeeva E. V., Kurkina A. V., Pravdivtseva O. E. et al. The actual aspects of the standardization of medicinal plant materials and phytopharmaceuticals. In: *Modern problems of pharmacognosy. Collection of materials of the I Interuniversity student scientific and practical conference, dedicated to the 45th anniversary of the pharmaceutical faculty of the Samara State Medical University*, 22 October 2016, Samara, Russia. Samara: SamSMU; 2016. p. 123–127. (In Russ.).
9. Olennikov D. N., Zilfikarov I. N., Ibragimov T. A. Study of the chemical composition of *Aloe arborescens* Mill. *Khimiya Rastitel'nogo Syr'ya*. 2010;(3):77–82. (In Russ.).
10. State Pharmacopoeia of the Russian Federation. XIV ed. In 4 volumes. Moscow; 2018. Available at: <https://minzdrav.gov.ru/poleznye-resursy/xiv-izdanie-gosudarstvennoy-farmakopei-rossiyskoy-federatsii>
11. European Pharmacopoeia. 10th Ed. Available at: <https://pheur.edqm.eu/home> [Accessed: 13 October 2022].
12. American Herbal Pharmacopoeia Botanical Pharmacognosy. CRC Press; Boca Raton; Florida, USA: American Herbal Medicine Association, 2011. 733 p.
13. Moiseev D. V. Determination of arbutine in cowberry leaves by HPLC. *Vestnik farmatsii*. 2011;1(51):40–45. (In Russ.).
14. Fedoseeva L. M. Analysis of arbutin in underground and aboveground vegetative organs of the thick-leaved bergenia (*Bergenia crassifolia* (L.) Fitch.) growing in Altai. *Khimiya rastitel'nogo syr'ya*. 2003;(1):73–77. (In Russ.).
15. Chemical Information Review Document for Arbutin [CAS No. 497–76–7] and Extracts from *Arctostaphylos uva-ursi*. Available at: <https://www.semanticscholar.org/paper/Chemical-Information-Review-Document-for-Arbutin/0d65672d2e6f910a0d9351786424f32cff65c089> [Accessed: 12 December 2021].
16. EMA/HMPC/573462/2009 Rev.1 Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC) *Arctostaphylos uva-ursi* (L.) Spreng., folium. 2012.
17. Kurkin V. A., Ryazanova T. K. Quantitative determination of total saponins in *Aralia mandshurica* plant raw material. *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2018;52(5):455–458. <https://doi.org/10.1007/s11094-018-1838-x>
18. Kurkin V. A., Zapesochnaya G. G., Kiryanov A. A. et al. On the quality of raw materials of *Rhodiola rosea*. *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 1989;23(11): 1364–1367. (In Russ.).
19. Kiryanov A. A., Bondarenko L. T., Kurkin V. A. et al. Dynamics of accumulation of rosavidin and salidroside in the rhizomes of *Rhodiola rosea*. *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 1989;23(4):449–452. (In Russ.).
20. Kurkin V. A. Phenylpropanoids of medicinal plants. Distribution, classification, structural analysis, biological activity. *Chemistry of Natural Compounds*. 2003;(2):87–110. (In Russ.).
21. Kurkina A. V. Flavonoids of pharmacopoeial plants: monograph Samara: Etching, Samara State Medical University of the Ministry of Health and Social Development of Russia; 2012. 290 p. (In Russ.).
22. Kurkina A. V. Actual aspects of standardization of medicinal plant materials containing flavonoids. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2011;(5):150–153. (In Russ.). <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2011-5-150-154>
23. Kurkina A. V., Ryzhov V. M. Assay of isosalipurposide in raw material and drugs from the dwarf everlast (*Helichrysum arenarium*). *Farmatsiya*. 2011;(1):12–14. (In Russ.).
24. The United States Pharmacopoeia and The National Formulary (USP 38-NF 33); The United States Pharmacopoeial Convention. Inc.: Rockville, MD, 2015.
25. Japanese Pharmacopoeia, 18th ed. The ministry of health, labour and welfare. 2021.
26. Sergunova E. V., Sorokina A. A. Study of the quality indicators of arborescent aloe (*aloe arborescens*) leaves subjected to different preservation procedures. *Farmatsiya*. 2019;7(68): 21–25. (In Russ.). <https://doi.org/10.29296/25419218-2019-07-04>
27. Olennikov D., Rokhin A., Zilfikarov I. Method for determining content of phenolic compounds in *Aloe arborescens*. *Chemistry of Natural Compounds*. 2008;44:715–718.
28. Zilfikarov I. N., Olennikov D., Ibragimov T. A., Chelombit'ko V. A., Vandyshev V. V. Modern aspects of pharmacognostic and biochemical study of succulent raw material of *Aloe arborescens* and *Callisia fragrans*. Moscow Region, Schyolkovo: Publisher Marchotin P. Yu.; 2013.
29. Kurkin V. A., Ryazanova T. K., Platonov I. A., Pavlova L. V. Quantitative determination of arbutin in the leaves of *Arctostaphylos uva-ursi* (L.) Spreng. *Khimiya Rastitel'nogo Syr'ya*. 2015;(1):95–100. (In Russ.).
30. Kurkin V. A., Ryazanova T. K., Platonov I. A., Pavlova L. V. Determination of arbutin in *Vaccinium vitis-idaea* L. leaves. *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2017;51(4):34–37. (In Russ.).
31. Kurkin V. A., Ryazanova T. K., Serebryakova A. D. Development of approaches to standardization of bark of *Syringa vulgaris* L. *Problems of Biological, Medical and Pharmaceutical Chemistry*. 2021;24(7):37–44. (In Russ.). <https://doi.org/10.29296/25877313-2021-07-06>
32. Kurkin V. A., Ryazanova T. K., Shmygareva A. A., Glushchenko S. N. HPLC determination of aloenin in leaves and preparations of *Aloe arborescens* Mill. *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2021;55(5):13–18. (In Russ.). <https://doi.org/10.30906/0023-1134-2021-55-5-13-18>.
33. Kurkin V. A., Ryazanova T. K. Current aspects of standardization of *Rhodiola rosea* L. rhizomes and roots. *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2021;55(8):40–44. (In Russ.). <https://doi.org/10.30906/0023-1134-2021-55-8-40-44>
34. Kurkin V. A., Ryazanova T. K., Shmygareva A. A., Glushchenko S. N. The development of methods for determination the total of anthracene derivatives in raw materials and preparations of *Aloe arborescens* Mill. *Khimiya rastitel'nogo syr'ya*. 2021;(3):153–161. (In Russ.). <https://doi.org/10.14258/jcprm.2021039221>
35. Kurkin V. A., Ryazanova T. K. Standardization problems of medicinal preparations from *Rhodiola rosea* L. *Pharmacy & Pharmacology*. 2021;9(3):185–194. (In Russ.). <https://doi.org/10.19163/2307-9266-2021-9-3-185-194>

36. Kurkin V. A., Ryazanova T. K. Methodological approaches to standardization of rhizomes and roots of *Eleutherococcus senticosus*. *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2022;56(3):34–41. (In Russ.). <https://doi.org/10.30906/0023-1134-2022-56-3-34-41>
37. Ryazanova T. K., Kurkina A. V., Kurkin V. A. Development of approaches to standardization of raw materials and preparations of *Helichrysum arenarium*. *From plant biochemistry to human biochemistry. International scientific conference*. Moscow, 2022, pp. 237–241.

#### **ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ**

**Татьяна Константиновна Рязанова** – канд. фарм. наук, директор научно-образовательного центра «Фармация», доцент кафедры управления и экономики фармации ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации  
Россия, 443099, г. Самара, ул. Чапаевская, д. 89  
e-mail: t. k.ryazanova@samsmu.ru  
Researcher ID: H-3398–2015  
<https://orcid.org/0000-0002-4581-8610>

**Владимир Александрович Куркин** – д. фарм. наук, профессор, заведующий кафедрой фармакогнозии с ботаникой и основами фитотерапии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации  
Россия, 443099, г. Самара, ул. Чапаевская, д. 89  
e-mail: v. a.kurkin@samsmu.ru  
Researcher ID: L-7663–2015  
<https://orcid.org/0000-0002-7513-9352>

#### **INFORMATION ABOUT THE AUTHORS**

**Tatyana K. Ryazanova** – Cand. Sci. (Pharm.), Director of the Scientific and Educational Center «Pharmacy», Associate Professor of the department of management and economics of pharmacy, Samara State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation  
89 Chapaevskaya str., Samara, 443099, Russia  
e-mail: t. k.ryazanova@samsmu.ru  
Researcher ID: H-3398–2015  
<https://orcid.org/0000-0002-4581-8610>

**Vladimir A. Kurkin** – Dr. Sci. (Pharm.), Professor, Head of the department of pharmacognosy with botany and fundamentals of phytotherapy, Samara State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation  
89 Chapaevskaya str., Samara, 443099, Russia  
e-mail: v. a.kurkin@samsmu.ru  
Researcher ID: L-7663–2015  
<https://orcid.org/0000-0002-7513-9352>

## СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ АНАЛИЗА ВЕЩЕСТВ И МАТЕРИАЛОВ

Научная статья

УДК 547:620.11:006.91:53.089.68

<https://doi.org/10.20915/2077-1177-2023-19-2-61-71>



# Определение масличности семян подсолнечника по натуральным образцам подсолнечного масла: на примере градуировки импульсного ЯМР-анализатора

О. С. Агафонов , С. М. Прудников 

ФГБНУ Федеральный научный центр «Всероссийский научно-исследовательский институт масличных культур имени В. С. Пустовойта», г. Краснодар, Россия  
✉ [sacred\\_jktu@bk.ru](mailto:sacred_jktu@bk.ru)

**Аннотация:** Одним из главных показателей семян подсолнечника является его масличность. Эта характеристика обязательна для сертификации сельскохозяйственной продукции и оценки их стоимости. Для определения масличности применяют метод ИК-спектроскопии и импульсные методы ЯМР.

Цель настоящего исследования заключалась в научно-практическом обосновании возможности применения для градуировки ЯМР-анализаторов образцов подсолнечного масла с целью идентификации и оценки качества масличных семян и продуктов их переработки на основе метода ЯМР. Для решения поставленной задачи проведено сравнение результатов различных вариантов градуировки импульсного ЯМР-анализатора для определения масличности семян подсолнечника. Первый вариант – измерение ЯМ-релаксационных характеристик протонов масла, подготовленных образцов семян подсолнечника, с последующим определением содержания в них масла методом исчерпывающей экстракции в аппарате Сокслета, построением по полученным данным градуировочного уравнения и внесением его коэффициентов в программу ЯМР-анализаторов.

Полученная градуировка являлась базовой, с которой сравнивали другие варианты градуировки. Вторым вариантом – использование для градуировки ЯМР-анализатора различных образцов подсолнечного масла, полученного прессованием из семян подсолнечника тех же сортов и гибридов, которые использовали для первого варианта градуировки, а также образцов подсолнечного масла, приобретенных в торговой сети. С помощью лабораторных весов отбирали от каждого образца масла пять навесок, равномерно распределенных в диапазоне от 2,000 г до 7,000 г с точностью 0,001 г, и измеряли в них амплитуды сигналов ЯМР протонов. Далее были построены графики зависимости между массой масла анализируемых проб и амплитудой сигналов ЯМР протонов в них. Сравнение полученных градуировочных зависимостей показало их близкий характер. Математические расчеты показали, что применение для градуировки ЯМР-анализаторов подсолнечного масла не приводит к увеличению погрешности результатов измерения масличности семян подсолнечника по сравнению с первым вариантом проведения градуировки.

Практическая значимость исследования позволит значительно упростить процесс градуировки, сократить время проведения градуировки с 3–4 дней до 3–4 часов, а также исключить применение токсичных растворителей, дополнительного дорогого оборудования без существенного изменения значений погрешности определения масличности семян подсолнечника методом ЯМР.

**Ключевые слова:** ЯМР-анализатор, градуировка, масличность, влажность, стандартные образцы, семена подсолнечника, подсолнечное масло

**Используемые сокращения:** СО – стандартный образец; ТАГ – триацилглицерин; ЯМР-спектроскопия – спектроскопия ядерного магнитного резонанса.

**Ссылка при цитировании:** Агафонов О. С., Прудников С. М. Определение масличности семян подсолнечника по натуральным образцам подсолнечного масла: на примере градуировки импульсного ЯМР-анализатора // Эталоны. Стандартные образцы. 2023. Т. 19, № 2. С. 61–71. <https://doi.org/10.20915/2077-1177-2023-19-2-61-71>

Статья поступила в редакцию 11.11.2022; одобрена после рецензирования 09.03.2023; принята к публикации 25.03.2023.

## MODERN METHODS OF ANALYSIS OF SUBSTANCES AND MATERIALS

Research Article

# Determination of the Oil Content of Sunflower Seeds Using Natural Samples of Sunflower Oil: on the Example of the Calibration of a Pulsed NMR Analyzer

Oleg S. Agafonov , Sergey M. Prudnikov 

V. S. Pustovoit All-Russian Research Institute of Oil Crops, Krasnodar, Russia

✉ [sacred\\_jktu@bk.ru](mailto:sacred_jktu@bk.ru)

**Abstract:** One of the main parameters of sunflower seeds is its oil content. This characteristic is mandatory for certification of agricultural products and assessment of their value. IR spectroscopy and pulsed NMR methods are widely used to determine the oil content.

The purpose of the research was to scientifically and practically substantiate the possibility of using sunflower oil samples for calibrating NMR analyzers, identifying and assessing the quality of oilseeds and products of their processing based on the NMR method. The comparison of the results of various options for the calibration of a pulsed NMR analyzer for determining the oil content of sunflower seeds was carried out. The first option was to measure the NM relaxation characteristics of oil protons from prepared samples of sunflower seeds, followed by determination of their oil content by exhaustive extraction in a Soxhlet apparatus, construction of a calibration equation based on the obtained data, and entering its coefficients into the program of NMR analyzers.

The resulting calibration was the base one, with which other calibration options were compared. The second option was to use for calibrating the NMR analyzer various samples of sunflower oil obtained by pressing from sunflower seeds of the same varieties and hybrids, that were used for the first calibration option, as well as sunflower oil samples purchased in a commercial network. Five samples evenly distributed in the range from 2.000 g to 7.000 g with an accuracy of 0.001 g were taken from each oil sample using laboratory scales, and the amplitudes of proton NMR signals were measured in them. The dependency between the oil mass of the analyzed samples and the amplitude of proton NMR signals in them was graphed. Comparison of the obtained calibration dependences showed their close nature. Mathematical calculations have shown that the use of sunflower oil for the calibration of NMR analyzers does not lead to an increase in the error in the measurement results of the oil content of sunflower seeds compared to the first option of the calibration.

The practical significance of the research will considerably simplify the calibration process, reduce the calibration time from 3–4 days to 3–4 hours, and eliminate the use of toxic solvents and additional expensive equipment without a significant change in the error in determining the oil content of sunflower seeds by NMR.

**Keywords:** NMR analyzer, calibration, oil content, humidity, reference materials, sunflower seeds, sunflower oil

**Abbreviations used:** RM – reference material; TAG – triacylglycerol; NMR spectroscopy – nuclear magnetic resonance spectroscopy.

**For citation:** Agafonov O. S., Prudnikov S. M. Determination of the oil content of sunflower seeds using natural samples of sunflower oil: on the example of the calibration of a pulsed NMR analyzer. *Measurement standards. Reference materials*. 2023;19(2):61–71. <http://dx.doi.org/10.20915/2687-0886-2023-19-2-61-71> (In Russ.).

The article was submitted 11.11.2022; approved after reviewing 09.03.2023; accepted for publication 25.03.2023

## Введение

В масложировой отрасли, в соответствии с ГОСТ 22391–2015, главным показателем качества сырья при его заготовке и переработке является показатель масличности семян. Под масличностью понимают содержание сырого жира и сопровождающих его жироподобных веществ, переходящих вместе с жиром в эфирную вытяжку из исследуемых семян. Согласно ГОСТ 10857–64, определение данного показателя основывается на методе исчерпывающей экстракции в аппарате Сокслета. Недостатком данного метода является его длительность, применение токсичных химических растворителей, низкая производительность и высокие требования к квалификации персонала.

В настоящее время благодаря широкому развитию технических средств и информационных технологий широкое распространение получили инструментальные методы, такие как ИК-спектроскопия и импульсные методы ЯМР, позволяющие оперативно получить информацию о масличности анализируемых семян.

Определение масличности с использованием метода ИК-спектроскопии проводят в соответствии с ГОСТ 32749–2014. Данный метод не популярен в масложировой отрасли при анализе семян подсолнечника, в силу высоких погрешностей (до 2 % абс.), зависимости измеренного результата от внешнего вида семян, степени их измельчения. Кроме того, данный метод требует проведения градуировки ИК-анализаторов с использованием большого количества семян с известным значением определяемых показателей, полученных с использованием арбитражных методов [1].

Наиболее широко распространенным в настоящее время в масложировой отрасли России инструментальным способом определения масличности семян и продуктов их переработки является импульсный метод ЯМР. Это объясняется простотой проведения анализа, отсутствием сложной пробоподготовки семян, высокой точностью (погрешность не более 0,6 % абс., что сопоставимо по точности с арбитражным химическим методом), оперативностью (анализ одной пробы занимает не более 30 секунд), отсутствием влияния субъективных

особенностей оператора на результаты анализа и простотой реализации. Сегодня время наиболее распространенным используемым на предприятиях является ЯМР-анализатор АМВ-1006М (ФГБНУ ФНЦ ВНИИМК, Россия). Определение масличности с использованием данного прибора имеет обоснованный научный и методический подход, который закреплен в ранге ГОСТ 8.597-2010 [2].

Градуировка рабочих ЯМР-анализаторов для определения масличности семян подсолнечника осуществляется с использованием ГСО 3107–84 [3, 4], которые до истечения срока действия их Свидетельства об утверждении типа в 2016 году использовались для поверки ЯМР-анализаторов АМВ-1006М.

Данные стандартные образцы (СО) изготовлены на основе химически инертных веществ-имитаторов, термически стойких, устойчивых к термоокислительному и ультрафиолетовому воздействию, а также обладают диэлектрическими свойствами (кремнийорганических жидкостей) [5–7] ЯМ-релаксационных характеристик протонов масла в семенах подсолнечника.

Имитируемые значения указанных ГСО 3107–84 присваивались с использованием ЯМР-анализатора, градуировка и проверка градуировки которого проводилась с использованием семян подсолнечника, содержание масла в которых определялось исчерпывающей экстракцией по методу Сокслета.

Недостатками указанной методики градуировки является ее длительность, высокие требования к квалификации персонала, использование специально подготовленных калиброванных семян. При этом следует отметить, что даже специально подготовленные семена имеют разброс в измеренных значениях масличности отдельных проб, выделенных из одного образца с использованием метода исчерпывающей экстракции до 1 % абс. Объясняется это тем, что семена являются природным гетерогенным объектом [8, 9].

Обратим внимание, что одной из ключевых особенностей метода ЯМР является функциональная зависимость между содержанием масла в анализируемой пробе семян и амплитудой сигнала ЯМР протонов триацилглицеринов (ТАГ), содержащихся в масле.

В настоящее время метод ЯМР является наиболее распространенным для определения масличности семян и маслосодержащего сырья [10–17]<sup>1</sup>, что объясняется простотой реализацией данного метода, высокими метрологическими характеристиками, простотой пробоподготовки и экологической безопасностью, неразрушающим характером анализа.

Более 350 предприятий масложировой отрасли России используют в настоящее время ЯМР-анализаторы АМВ-1006М. Использование ЯМР-анализаторов позволяет оперативно получать информации о масличности на всех этапах заготовки, хранения и переработки маслосемян.

В то же время градуировка количественных ЯМР-анализаторов является сложной задачей.

В настоящее время в литературных источниках встречается описание нескольких основных способов градуировки количественных анализаторов, используемых при оценке липид содержащего сырья:

- с использованием натуральных образцов<sup>2, 3</sup>;
- с использованием СО-имитаторов, изготовленных из химически инертных веществ [3, 4, 18];
- с использованием образцов, полученных из натуральных компонентов, например шротов и масла<sup>2</sup> [19];

Таким образом, цель работы заключается в научно-практическом обосновании возможности применения для градуировки ЯМР-анализаторов образцов подсолнечного масла.

## Материалы и методы

Исследования проводились на центральной экспериментальной базе ФГБНУ ФНЦ ВНИИМК (г. Краснодар) в 2021–2022 гг. Для исследований были подготовлены калиброванные образцы семян подсолнечника селекции ВНИИМК<sup>4</sup> и два образца производственного масла: рафинированное

<sup>1</sup> The minispec Масличность и влажность в семенах и орехах // Высотехнологичное научное оборудование. URL: [http://spectrante.ru/images/pdf\\_series/Zernovie.pdf](http://spectrante.ru/images/pdf_series/Zernovie.pdf). (дата обращения: 15.01.2021).

<sup>2</sup> Measurement of oil component in dried palm mesocarp // Oxford Instruments 2023. URL: [https://nmr.oxinst.com/assets/uploads/18\\_Measurement\\_of\\_Oil\\_Content\\_in\\_Dried\\_Palm\\_Mesocarp.pdf](https://nmr.oxinst.com/assets/uploads/18_Measurement_of_Oil_Content_in_Dried_Palm_Mesocarp.pdf) (дата обращения: 12.09.2022).

<sup>3</sup> Measurement of oil and water in seeds according to ISO 10565 // Oxford Instruments 2023. URL: [https://nmr.oxinst.com/assets/uploads/3\\_3344\\_MR\\_Oilseeds\\_App%20Note\\_Web.pdf](https://nmr.oxinst.com/assets/uploads/3_3344_MR_Oilseeds_App%20Note_Web.pdf) (дата обращения: 12.09.2022).

<sup>4</sup> Сорта подсолнечника селекции ВНИИМК, Россия: УМНИК, масличность 30–35 % // ФГБНУ ФНЦ ВНИИМК : официальный сайт. URL: <https://vniimk.ru/products/belosnezhnyy-sq/> (дата обращения: 05.06.2022)

и дезодорированное фирмы «БЛАГО» (Россия) и нерафинированное «СТАВРОПОЛЬЕ» (Россия), приобретенные в торговой сети.

Образцы подсолнечника очищали от поврежденных семян и сорной примеси. Масличность и влажность семян предварительно определяли на ЯМР-анализаторе АМВ-1006М в соответствии с ГОСТ 8.597–2010. Представленные в исследовании образцы семян относятся к современным высокопродуктивным сортам. Кислотное число масла семян определяли по ГОСТ 31933–2012, титриметрическим методом с визуальной индикацией.

Определение масличности семян проводили методом исчерпывающей экстракции, для каждого образца в 4 повторностях, с целью снижения погрешности измерений, в соответствии с разработанной методикой на основе ГОСТ 10857–64. Продолжительность экстракции составляла 24 часа, при температуре, обеспечивающей число сифонирований от 7 до 10 в час. Полноту экстракции проверяли с использованием пробы на часовом стекле. За окончательный результат принимали среднее значение четырех измерений.

Отжим масла из семян подсолнечника производили с использованием лабораторного ручного пресса Laboratoroff ПР-Л (ООО Элтемикс, Россия), с усилием в 12 тонн. Извлеченное масло далее фильтровали, для удаления частичек семян, попавших в масла при его извлечении, с использованием фильтровальной лабораторной бумаги марки ФС.

Для построения градуировочных графиков по масличности из каждого образца масла, полученного пресованием, и приобретенного в торговой сети, отбирали по 5 навесок, равномерно распределенных в диапазоне от 2,000 г до 7,000 г с точностью 0,001 г, с использованием лабораторных весов AND НК-50AG (AND, Япония).

Перед измерением сигналов ЯМР протонов масла подготовленные пробы термостатировали при температуре 23±0,5 °С в течение 2 часов в термостате ТВЛ-К(50) Б (ЗАО ИНСОВТ, Россия). Термостатирование проб является важным этапом, так как температура оказывает

ДЖИН, масличность 44–46 % // ФГБНУ ФНЦ ВНИИМК : официальный сайт. URL: <https://vniimk.ru/products/dzhinn/> (дата обращения: 05.06.2022)

ИМИДЖ, масличность 48 % // ФГБНУ ФНЦ ВНИИМК : официальный сайт. URL: <https://vniimk.ru/about/fgup/Каталог%20ВНИИМК.pdf>

СПК, масличность 46–47 % // ФГБНУ ФНЦ ВНИИМК : официальный сайт. URL: <https://vniimk.ru/products/spk/> (дата обращения: 05.06.2022)

БЕЛОСНЕЖНЫЙ, масличность 30–35 % // ФГБНУ ФНЦ ВНИИМК : официальный сайт. URL: <https://vniimk.ru/products/belosnezhnyy-sq/>

существенное влияние на ЯМР-релаксационных характеристики протонов масла исследуемых образцов [13].

Измерения проводили на серийных ЯМР-анализаторах масличности и влажности АМВ-1006М (ФГБНУ ФНЦ ВНИИМК, Россия). В соответствии с методикой анализа на ЯМР-анализаторе АМВ-1006М объем каждой анализируемой навески семян равен 25 см<sup>3</sup>.

Для управления ЯМР-анализаторами и первичной обработкой сигналов ЯМР протонов, получаемых от исследуемых образцов семян и масла, использовали собственный программный комплекс, обеспечивающий управление ЯМР-анализатором и обработку полученных данных о ЯМ-релаксационных характеристиках анализируемых образцов [20]. Полученные данные статистически анализировались с использованием соответствующего программного обеспечения «Statistica» и «Excel».

### Результаты и обсуждение

Основные характеристики семян подсолнечника, используемых для проведения исследований, представлены в табл. 1.

Известно [1], что в семенах масличных культур с влажностью менее 8 % интенсивность ЯМ-релаксационных характеристик определяется исключительно протонами масла и сопутствующих веществ. Это обосновано высокой степенью связи между молекулами воды и белковой частью семян. Данные приведенной таблицы показывают, что влажность исследуемых образцов значительно ниже, а следовательно, получаемый аналитический параметр в дальнейшем будет характеризовать лишь протоны ТАГ.

Подготовленные для анализа образцы семян характеризуют диапазон масличности от 32,1 до 56,3 %. Семена являются здоровыми, кислотное число соответствует подсолнечнику первого класса, не превышает 0,8 мг КОН/г для всех образцов.

Таблица 1. Характеристика исследуемых семян подсолнечника

Table 1. The characteristics of the studied sunflower seeds

Образец семян	Показатели		
	Масличность, %	Влажность, %	Кислотное число масла, мг КОН/г
БЕЛОСНЕЖНЫЙ	32,1	6,9	0,6
ИМИДЖ	41,3	5,2	0,7
ДЖИН	42,5	5,5	0,6
СПК	48,2	5,3	0,8
УМНИК	56,3	4,8	0,6

На первом этапе исследования нами были получены ЯМР-релаксационные характеристики подготовленных масличных семян и определена масличность проанализированных семян методом исчерпывающей экстракции в аппарате Сокслета. Полученный градуировочный график зависимости количества масла от амплитуды сигнала ЯМР представлен на рис. 1.

Полученный график зависимости характеризуется высоким коэффициентом корреляции, равным 0,9999. Главным недостатком описанной методики градуировки является сложность реализации, длительность и высокие требования к квалификации персонала.

В табл. 2 приведены результаты расчетных значений массы масла в семенах подсолнечника и фактических, полученных методом экстракции.

Данные табл. 2 показывают, что максимальная погрешность измерения массы масла в анализируемой пробе методом ЯМР не превышает 28 мг, или в пересчете

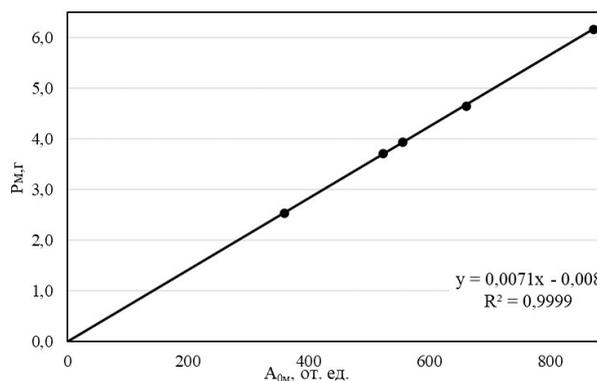


Рис. 1. График зависимости количества масла в семенах подсолнечника, полученного методом экстракции в аппарате Сокслета, от амплитуды сигнала ЯМР

Fig. 1. The dependency graph of the amount of oil in sunflower seeds obtained by the extraction method in the Soxhlet apparatus on the amplitude of the NMR signal

Таблица 2. Расчетные значения массы масла в семенах подсолнечника и фактической, полученные методом экстракции

Table 2. The calculated values of the oil mass in sunflower seeds and the actual mass obtained by the extraction method

Образец семян	Масса масла в анализируемой пробе (Рм), г		Отклонение от фактического значения, г	Отклонение в пересчете на масличность семян, %
	фактическое	расчетное		
1	2,540	2,539	0,001	0,02
2	3,719	3,706	0,013	0,15
3	3,936	3,932	0,004	0,04
4	4,656	4,684	-0,028	-0,29
5	6,164	6,178	-0,014	-0,13

на масличность с учетом влажности семян и массы пробы объемом 25 см<sup>3</sup> не более 0,29%.

На следующем этапе проводили исследование возможности использования для градуировки ЯМР-анализатора масла, полученного из семян подсолнечника методом прессования. На рис. 2 представлен график зависимости количества масла от амплитуды сигнала ЯМР, полученный с использованием масла, выделенного прессованием из семян подсолнечника трех разных современных высокомасличных сортов (Джин, Имидж, СПК).

Из представленного графика следует, что сортовые особенности семян не оказывают существенного влияния на амплитуду сигналов ЯМР протонов масла, следовательно, и на полученную аналитическую зависимость.

Различие полученного графика от представленного на рис. 1 можно объяснить тем, что в процессе извлечения масла из семян методом экстракции и прессования

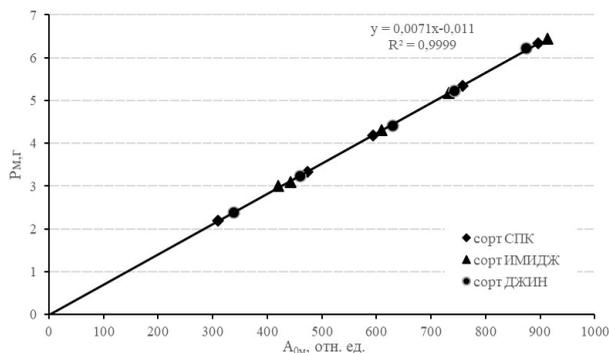


Рис. 2. График зависимости количества прессового масла от амплитуды сигнала ЯМР протонов

Fig. 2. The dependency graph of the amount of pressed oil on the amplitude of the proton NMR signal

в него попадает различное количество сопутствующих веществ.

В табл. 3 приведены результаты расчетных значений массы масла в семенах подсолнечника по градуировке ЯМР-анализатора с использованием прессового масла.

Применение градуировочного графика, полученного с использованием прессового масла, приводит к максимальной погрешности измеренного результата не более 32 мг или 0,33 % абс. в пересчете на масличность с учетом влажности семян и массы пробы объемом 25 см<sup>3</sup> во всем исследованном диапазоне.

На третьем этапе исследования были использованы два различных образца подсолнечного масла: рафинированное и дезодорированное фирмы «БЛАГО» и нерафинированное «СТАВРОПОЛЬЕ», приобретенные в торговой сети.

На рис. 3 представлен график зависимости количества масла от амплитуды сигнала ЯМР, полученный с использованием масла, приобретенного в торговой сети.

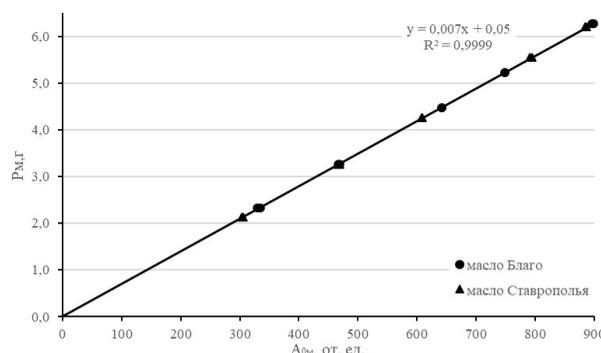


Рис. 3. График зависимости количества масла в образцах из торговой сети от амплитуды сигнала ЯМР протонов

Fig. 3. The dependency graph of the amount of oil in samples from the commercial network on the amplitude of the proton NMR signal

Таблица 3. Расчетных значения массы масла в семенах подсолнечника по градуировке ЯМР-анализатора с использованием прессового масла

Table 3. The calculated values of the oil mass in sunflower seeds according to the calibration of the NMR analyzer using pressed oil

Образец семян	Масса масла в анализируемой пробе (Рм), г		Отклонение от фактического значения, г	Отклонение в пересчете на масличность семян, %
	фактическое	расчетное		
1	2,540	2,543	-0,003	-0,03
2	3,719	3,710	0,009	0,10
3	3,936	3,936	0,000	0,00
4	4,656	4,688	-0,032	-0,33
5	6,164	6,182	-0,018	-0,16

Полученный график зависимости между массой анализируемой пробы масла и амплитудой сигналов ЯМР протонов масла, как и в случае прессового масла, обладает линейной зависимостью с высоким коэффициентом корреляции.

В табл. 4 приведены результаты расчетных значений массы масла в семенах подсолнечника по градуировке ЯМР-анализатора с использованием масла из торговой сети.

Применение градуировочного графика, полученного с использованием масла из торговой сети, приводит к максимальной погрешности измеренного результата не более 28 мг или 0,35% абс. в пересчете на масличность с учетом влажности семян и массы пробы объемом 25 см<sup>3</sup> во всем исследованном диапазоне.

На следующем этапе проводилось исследование временной стабильности ЯМ-релаксационных характеристик протонов исследуемых образцов масел. Были

выделены по три навески рафинированного дезодорированного и прессового масла, хранение которых осуществляли при температуре 8 °С в плотно закрывающихся стеклянных стаканчиках. Один раз в неделю образцы доставали из холодильной камеры, термостатировали при температуре 23±0,5 °С в течение 4 часов и проводили 3-кратное измерение амплитуды сигналов ЯМР протонов масла. За результат измерения принимали среднее значение из трех измерений. Далее по полученным ранее градуировочным уравнениям рассчитывали массы масла в исследуемых образцах и определяли отклонения от базового значения (табл. 5).

Данные табл. 5 показывают, что ЯМ-релаксационные характеристики протонов рафинированного масла, а следовательно, и расчетные значения массы масла практически не изменяются в течение рассматриваемого периода хранения. В то время как для образцов

Таблица 4. Результаты измерения массы масла в семенах подсолнечника, по градуировке, полученной с использованием масла из торговой сети

Table 4. The measurement results of the oil mass in sunflower seeds according to the calibration obtained using oil from the commercial network

Образец семян	Масса масла в анализируемой пробе (Рм), г		Отклонение от фактического значения, г	Отклонение в пересчете на масличность семян, %
	фактическое	расчетное		
1	2,540	2,568	-0,028	-0,35
2	3,719	3,719	0,000	0,00
3	3,936	3,942	-0,006	-0,06
4	4,656	4,683	-0,027	-0,28
5	6,164	6,155	0,008	0,08

Таблица 5. Результаты измерения значений массы масла в анализируемых образцах в зависимости от времени хранения

Table 5. The measurement results of the values of the oil mass in the analyzed samples depending on the storage time

Неделя	Отклонение измеренных значений массы масла г, для образцов					
	рафинированное дезодорированное			прессовое		
	1	2	3	1	2	3
0	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
1	-0,012	-0,007	-0,012	0,048	0,049	0,051
2	0,009	-0,011	-0,010	0,046	0,051	0,052
3	-0,012	0,003	-0,013	0,080	0,084	0,089
4	0,011	-0,010	0,013	0,117	0,117	0,126
5	0,008	0,003	0,011	0,166	0,168	0,173
6	-0,010	-0,008	-0,012	0,214	0,219	0,222
7	-0,013	-0,010	0,007	0,264	0,269	0,270
8	0,012	0,009	0,015	0,315	0,317	0,321
9	-0,011	-0,009	-0,007	0,366	0,364	0,368
10	-0,006	-0,010	-0,009	0,427	0,428	0,429
11	0,010	0,012	-0,003	0,491	0,490	0,491
12	-0,011	-0,010	0,010	0,568	0,567	0,566

масла, полученного прессованием, измеренное значение амплитуды сигналов ЯМР протонов ТАГ значительно изменилось и привело к уменьшению вычисленного значения количества масла на 570 мг.

Таким образом, результаты исследования временной стабильности показали, что образцы прессового масла способны сохранять свои ЯМ-релаксационные характеристики протонов в течение не более 5–7 дней, а образцы рафинированного дезодорированного – не менее 3 месяцев при хранении при температуре 8 °С. Объясняется это, по всей видимости, наличием в прессовом масле большого количества свободных радикалов, влаги и других сопутствующих веществ, способствующих протеканию окислительных процессов, в результате которых увеличивается количество свободных жирных кислот и других продуктов окислительных реакций.

Сравнительная характеристика исследованных способов градуировки ЯМР-анализатора АМВ-1006М представлена в табл. 6.

## Выводы

Результаты исследования градуировки ЯМР-анализаторов с использованием подсолнечных масел, полученных разными способами, показали возможность значительно упростить процесс градуировки, сократить время проведения градуировки с 3–4 дней до 3–4 часов, а также исключить применение токсичных растворителей, дополнительного дорогого оборудования без существенного изменения значений погрешности определения масличности семян подсолнечника методом ЯМР.

**Благодарности:** Это исследование не получало финансовой поддержки в виде гранта от какой-либо организации государственного, коммерческого или некоммерческого сектора. Все измерения проводились с использованием оборудования ФГБНУ ФНЦ ВНИИМК.

**Acknowledgments:** The research did not receive financial support in the form of a grant from any organization in the public, commercial or non-profit sector. All measurements

Таблица 6. Сравнительная характеристика способов градуировки ЯМР-анализатора для определения масличности семян подсолнечника

Table 6. Comparative characteristics of methods for calibrating the NMR analyzer for determining the oil content of sunflower seeds

Показатель	Методика градуировки		
Используемые материалы	Семена подсолнечника, калиброванные	Масло подсолнечное, прессовое	Масло подсолнечное, рафинированное
Вспомогательное оборудование	весы (класс точности Высокий-II), термостат, оборудование для проведения экстракции с использованием аппарата Сокслета	весы (класс точности Высокий-II), термостат, пресс лабораторный	весы (класс точности Высокий-II), термостат.
Время проведения градуировки	3 дня	1 день	4 часа
Требования к квалификации персонала	высокие	средние	средние
Возможность повторного использования образцов	отсутствует	в течение 3–5 дней	в течение 3 месяцев

were carried out using the equipment of the V. S. Pustovoit All-Russian Research Institute of Oil Crops.

**Вклад соавторов:** Авторы статьи внесли равноценный вклад в данную работу.

**Contribution of the authors:** The authors of the article made an equal contribution to this work.

**Конфликт интересов:** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. Материал статьи подготовлен на основе доклада, представленного на V Международной научной конференции «Стандартные образцы в измерениях и технологиях» (Екатеринбург, 13–16 сентября

2022 г.). Переводная версия статьи на английском языке планируется к публикации в книге Sobina E. et al. (eds.). Reference Materials in Measurement and Technology. RMMT 2022. Switzerland: Springer, Cham.

**Conflict of interest:** The authors declare no conflict of interest. The material of the article was prepared on the basis of the report presented at the V International Scientific Conference «Reference Materials in Measurement and Technology» (Yekaterinburg, September 13–16, 2022). A translated version of the article in English is planned for publication in the book Sobina E. et al. (eds.). Reference Materials in Measurement and Technology. RMMT 2022. Switzerland: Springer, Cham.

#### СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Pérez-Vich B., Velasco L., Fernández-Martínez J. M. Determination of seed oil content and fatty acid composition in sunflower through the analysis of intact seeds, husked seeds, meal and oil by near-infrared reflectance spectroscopy // Journal of the American Oil Chemists' Society. 1998 Vol. 75, № 5. P. 547–555. <https://doi.org/10.1590/fst.20118>
2. Прудников С. М. Научно-практическое обоснование способов идентификации и оценки качества масличных семян и продуктов их переработки на основе метода ядерной магнитной релаксации: спец. 05.18.06 «Технология жиров, эфирных масел и парфюмерно-косметических продуктов»: дисс. ... док. техн. наук / С. С. Прудников; ФГБНУ ФНЦ ВНИИМК. Краснодар. 2003. 265 с. URL: <https://search.rsl.ru/ru/record/01002612817> (дата обращения: 10.09.2022).
3. Витюк Б. Я., Гореликова И. А., Прудников С. М. Имитатор сигналов свободной прецессии ядерного магнитного резонанса и спиновых эхо от масла в семенах масличных культур: пат. 2191998 РФ; заявл. 22.11.2000; опубл. 27.10.2002.
4. Витюк Б. Я., Аспиотис Е. Х. Стандартные образцы для градуировки и поверки ЯМР-анализаторов масличности и влажности семян масличных культур: тезисы доклада I Всесоюзное совещание спектроскопии координационных соединений, Краснодар, 1980. С. 16.
5. Химия и технология кремнийорганических эластомеров / Под ред. проф. В. О. Рейхсфельда. Ленинград: Химия. Ленинград. отделение, 1980. 234 с.

6. *Бажант В.* Силиконы – кремнийорганические соединения, их получение свойства и применение. Москва : Наука, 2010. 700 с.
7. *Городов В. В.* Синтез и свойства карбоксилсодержащих полидиметилсилоксанов: спец. 02.00.06 «Высокомолекулярные соединения»: дисс. ... канд. техн. наук / В. В. Городов; ИСПМ РАН. Москва. 2018. 158 с. URL: <https://www.dissercat.com/content/sintez-i-svoistva-karboksilsoderzhashchikh-polidimetilsiloksanov/read> (дата обращения: 10.09.2022).
8. *Котлярова И. А., Терещенко Г. А., Волошина О. И.* Изменчивость семян в пределах одной корзинки по морфологическим признакам и семенной продуктивности у современных сортов подсолнечника // Масличные культуры. Научно-технический бюллетень ВНИИМК. 2016. № 1(165). С. 29–37.
9. *Васильева Т. А., Бойко Ю. Г.* Зависимость крупности семян подсолнечника от конкуренции между ними в пределах корзинок // Масличные культуры. Научно-технический бюллетень ВНИИМК. 2012. № 1(150). С. 34–41.
10. Simultaneous determination of oil content in oilseed by pulsed NMR / Z. H. Ren [et al.]. In: *Bioinformatics and Biomedical Engineering: proceedings 2nd international conference, Shanghai, China, 16–18 May, 2008.* Shanghai, China: The Institute of Electrical and Electronics Engineers, Inc, 2008. P. 2244–2247. <https://doi.org/10.1109/ICBBE.2008.892>
11. *Guy R.* Simultaneous determination of oil and water contents in different oilseeds by pulsed nuclear magnetic resonance // *Journal of the American Oil Chemists' Society.* 1994. Vol. 71. P. 1057–1062.
12. *Ropp J. S., McCarthy M. J.* Nuclear magnetic resonance in the analysis of foodstuffs and plant materials // *Encyclopedia of Analytical Chemistry: Applications, Theory and Instrumentation.* First published: 15 September 2006. <https://doi.org/10.1002/9780470027318.a1019>
13. *Praduman Y.* Calibration of NMR Spectroscopy for accurate estimation of oil content in sunflower, safflower and castor seeds // *Current science.* 2016. Vol. 110, № 1. P. 73–76. <https://doi.org/10.18520/cs/v110/i1/73-80>
14. *Robertson J. A., Morrison W. H.* Analysis of oil content of sunflower seed by wide-line NMR // *Journal of the American Oil Chemists' Society.* 1979. Vol. 56. P. 961–964. <https://doi.org/10.1007/BF02674143>
15. *Gambhir P. M.* Applications of low-resolution pulsed NMR to the determination of oil and moisture in oilseeds // *Trends in Food Science and Technology.* 1992. № 3. P. 191–196. [https://doi.org/10.1016/0924-2244\(92\)90188-3](https://doi.org/10.1016/0924-2244(92)90188-3)
16. *Hutton W. C., Garbow J. R., Hayes T. R.* Nondestructive NMR determination of oil composition in transformed canola seeds // *Lipids.* 1999. Vol. 34, Is. 12. P. 1339–1346. <https://doi.org/10.1007/s11745-999-0487-0>
17. High-throughput determination of oil content in corn kernels using nuclear magnetic resonance imaging / J. J. Kotyk [et al.] // *Journal of the American Oil Chemists' Society.* 2005. Vol. 82, № 12. P. 855–862. <https://doi.org/10.1007/s11746-005-1155-5>
18. Имитатор сигналов свободной прецессии ядерного магнитного резонанса и спинового эхо протонов масла с различной массовой долей олеиновой кислоты в семенах подсолнечника: пат. 2677644 С1 РФ; заявл. 20.02.2018; опуб. 18.01.2019, Бюл. 2.
19. К вопросу о стандартизации определения содержания масла в семенах сои методом ЯМР-релаксации / О. Харчук [и др.] // *Biotehnologii avansate – realizări și perspective : Simpozionul științific național cu participare internațională.* Ed. III, Chișinău 24–25 octombrie 2013 / под ред. Botnari V. [и др.]. Chișinău, Republica Moldova: Tipografia Academiei de Științe a Moldovei, 2013. P. 48.
20. *Агафонов О. С., Зверев Л. В., Прудников С. М.* Программный комплекс управления, приема, обработки и хранения информации ЯМР-анализатора. Свидетельство о регистрации программы для ЭВМ RU2019666343, 09.12.2019. Заявка № 20196663063 от 09.10.2019.

## REFERENCES

1. Pérez-Vich B., Velasco L., Fernández-Martínez J. M. Determination of seed oil content and fatty acid composition in sunflower through the analysis of intact seeds, husked seeds, meal and oil by near-infrared reflectance spectroscopy. *Journal of the American Oil Chemists' Society.* 1998;75(5):547–555. <https://doi.org/10.1590/fst.20118>
2. Prudnikov S. M. The scientific and practical substantiation of methods of identification and quality assessment of oilseeds and products of their processing on the basis of a method of nuclear magnetic relaxation. Dr. Sci (Eng.) diss., V. S. Pustovoit All-Russian Research Institute of Oil Crops. Available at: <https://search.rsl.ru/ru/record/01002612817>. [Accessed 10 September 2022]. (In Russ.).
3. Vityuk B. Ya., Gorelikova I. A., Prudnikov S. M. A simulator of signals of free precession of nuclear magnetic resonance and spin echoes from oil in oilseeds. Patent RF, № 2191998, 2002. (In Russ.).
4. Vityuk B. Ya., Aspiotis E. H. Standard samples for calibration and verification of NMR analyzers of oil content and moisture content of oilseeds. In: *collection of works I All-Union meeting of spectroscopy of coordination compounds.* Krasnodar: 1980. P. 16. (In Russ.).
5. Rejhsfel'd V. O. eds. Chemistry and technology of organosilicon elastomers. Leningrad: Chemistry; 1980. 234 p. (In Russ.).
6. Bazhant V. Silicones – organosilicon compounds, their derivation properties and application. Moscow: Nauka; 2010. 700 p. (In Russ.).
7. Gorodov V. V. Synthesis and properties of carboxyl-containing polydimethylsiloxanes [dissertation on the internet]. Moscow: Enikolopov Institute of Synthetic Polymeric Materials Russian Academy of Sciences; 2018. [cited 10 September 2022]. Available at: <https://www.dissercat.com/content/sintez-i-svoistva-karboksilsoderzhashchikh-polidimetilsiloksanov/read>. (In Russ.).
8. Kotlayrova I. A., Tereschchenko G. A., Voloshina O. I. Variability of seeds within a head on morphomet-ric traits and seed productivity at the modern sunflower varieties. *Oil Crops.* 2016;1:29–37. (In Russ.).
9. Vasilyeva T. A., Boyko Yu. G. Dependence of the size of sunflower seeds on competition between them within baskets. *Oil Crops.* 2012;1:34–41. (In Russ.).
10. Ren Z. H., Liu C., Wang H. Z., Zhang X. L., Yang P. Q. Simultaneous determination of oil content in oilseed by pulsed NMR. In: *Bioinformatics and Biomedical Engineering: proceedings 2nd international conference, Shanghai, China, 16–18 May, 2008.* Shanghai, China: The Institute of Electrical and Electronics Engineers, Inc; 2008. P. 2244–2247. <https://doi.org/10.1109/ICBBE.2008.892>

11. Guy R. Simultaneous determination of oil and water contents in different oilseeds by pulsed nuclear magnetic resonance. *Journal of the American Oil Chemists' Society*. 1994;71:1057–1062.
12. Ropp J. S., McCarthy M. J. Nuclear magnetic resonance in the analysis of foodstuffs and plant materials. *Encyclopedia of Analytical Chemistry: Applications, Theory and Instrumentation*. First published: 15 September 2006. <https://doi.org/10.1002/9780470027318.a1019>
13. Praduman Y. Calibration of NMR spectroscopy for accurate estimation of oil content in sunflower, safflower and castor seeds. *Current science*. 2016;110(1):73–76. <https://doi.org/10.18520/cs/v110/i1/73-80>
14. Robertson J. A., Morrison W. H. Analysis of oil content of sunflower seed by wide-line NMR. *Journal of the American Oil Chemists' Society*. 1979;56:961–964. <https://doi.org/10.1007/BF02674143>
15. Gambhir P. N. Applications of low-resolution pulsed NMR to the determination of oil and moisture in oilseeds. *Trends in Food Science and Technology*. 1992;3:191–196. [https://doi.org/10.1016/0924-2244\(92\)90188-3](https://doi.org/10.1016/0924-2244(92)90188-3)
16. Hutton W. C., Garbow J. R., Hayes T. R. Nondestructive NMR determination of oil composition in transformed canola seeds. *Lipids*. 1999;34(12):1339–1346. <https://doi.org/10.1007/s11745-999-0487-0>
17. Kotyk J. J., Pagel M. D., Deppermann K. L., Colletti R. F., Hoffman N. G., Yannakakis E. J. et al. High-throughput determination of oil content in corn kernels using nuclear magnetic resonance imaging. *Journal of the American Oil Chemists' Society*. 2005;82(12):855–862. <https://doi.org/10.1007/s11746-005-1155-5>
18. Prudnikov S. M., Agafonov O. S., Zverev L. V., Vitiuk B. Ya., Gorelikova I. A. Simulator of a free procession of nuclear magnetic resonance and spin echo oil with a different mass fraction of oleic acid in sunflower seeds. Patent RF, № 2677644, 2019. (In Russ.).
19. Kharchuk O., Kuznetsov E., Kirilov A., Geru I. On the issue of standardization of determining the oil content in soybean seeds by NMR relaxation. In: Botnari V. eds. *Biotehnologii avansate – realizări și perspective: simpozionul științific național cu participare internațională*. 11th ed. Chișinău, Republica Moldova: Tipografia Academiei de Științe a Moldovei, 2013. p. 48. (In Russ.).
20. Agafonov O. S., Zverev L. V., Prudnikov S. M. Software package for control, reception, processing and storage of NMR analyzer information. Certificate of registration of a computer program RU2019666343, 09.12.2019. (In Russ.).

## БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

ГСО 3107–84 Стандартный образец утвержденного типа масличности и влажности семян подсолнечника (комплект) // Федеральный информационный фонд по обеспечению единства измерений : официальный сайт. URL: [www.fgis.gost.ru/fundmetrology/registry/19/items/393823](http://www.fgis.gost.ru/fundmetrology/registry/19/items/393823)

ГОСТ 8.597–2010 ГСИ. Семена масличных культур и продукты их переработки. Методика выполнения измерений масличности и влажности методом импульсного ядерного магнитного резонанса = State system for ensuring the uniformity of measurements. Oilseeds and oilseeds residues. Determination of oil and moisture content using pulsed nuclear magnetic resonance spectrometry. М.: Стандартинформ, 2011. 8 с.

ГОСТ 10857–64 Семена масличные. Методы определения масличности = Oil seeds. Methods for determination of oil content. М.: Стандартинформ, 2010. 5 с.

ГОСТ 22391–2015 Подсолнечник. Технические условия = Sunflower. Specifications. М.: Стандартинформ, 2011. 7 с.

ГОСТ 31933–2012 Масла растительные. Методы определения кислотного числа и кислотности = Vegetable oils. Methods for determination of acid value. М.: Стандартинформ, 2019. 9 с.

ГОСТ 32749–2014 Семена масличные, жмыхи и шроты. Определение влаги, жира, протеина и клетчатки методом спектроскопии в ближней инфракрасной области = Oilseeds, oilcakes and oilmeals. Determination of moisture, oil, protein and fiber by Near-Infrared Reflectance. М.: Стандартинформ, 2019. 6 с.

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

**Агафонов Олег Сергеевич** – канд. техн. наук, старший научный сотрудник отдела физических методов исследований ФГБНУ ФНЦ «ВНИИМК им. В. С. Пустовойта»  
Россия, 350038, г. Краснодар, ул. им. Филатова, 17.  
e-mail: [sacred\\_jktu@bk.ru](mailto:sacred_jktu@bk.ru)  
<https://orcid.org/0000-0002-0209-5432>

**Прудников Сергей Михайлович** – д. техн. наук, профессор, заведующий отделом физических методов исследований ФГБНУ ФНЦ «ВНИИМК им. В. С. Пустовойта»  
Россия, 350038, г. Краснодар, ул. им. Филатова, 17.  
e-mail: [vniimk@rambler.ru](mailto:vniimk@rambler.ru)  
<https://orcid.org/0000-0002-5768-0807>

## INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

**Oleg S. Agafonov** – Cand. Sci. (Eng.), Senior Researcher at the Department of Physical Methods of Research, V. S. Pustovoi All-Russian Research Institute of Oil Crops  
17 Filatova str., Krasnodar, 350038, Russia  
e-mail: [sacred\\_jktu@bk.ru](mailto:sacred_jktu@bk.ru)  
<https://orcid.org/0000-0002-0209-5432>

**Sergey M. Prudnikov** – Dr. Sci. (Eng.), Professor, Head of the Department of Physical Methods of Research, V. S. Pustovoi All-Russian Research Institute of Oil Crops  
17 Filatova str., Krasnodar, 350038, Russia  
e-mail: [vniimk@rambler.ru](mailto:vniimk@rambler.ru)  
<https://orcid.org/0000-0002-5768-0807>



## ■ РЕЕСТР УТВЕРЖДЕННЫХ ТИПОВ СТАНДАРТНЫХ ОБРАЗЦОВ ПРЕДСТАВЛЕННЫЙ В РАЗДЕЛЕ ФИФ

Реестр утвержденных типов стандартных образцов предназначен для регистрации стандартных образцов, типы которых утверждены Федеральным агентством по техническому регулированию и метрологии, и представлен в разделе Федерального информационного фонда по обеспечению единства измерений «Утвержденные типы стандартных образцов».

Ведение Федерального информационного фонда, включая предоставление содержащихся в нем документов и сведений, организует Федеральное агентство по техническому регулированию и метрологии.

Ведение раздела Фонда по стандартным образцам состава и свойств веществ и материалов в соответствии с частью 9 статьи 21 Федерального закона от 26 июня 2008 г. № 102-ФЗ «Об обеспечении единства измерений» (далее – Федеральный закон № 102-ФЗ) осуществляет Государственная служба стандартных образцов состава и свойств веществ и материалов.

Фонд создается с целью обеспечения потребности граждан, общества и государства в получении объективной и достоверной информации согласно части 1 статьи 20 Федерального закона № 102-ФЗ, используемой в целях защиты жизни и здоровья граждан, охраны окружающей среды, животного и растительного мира, обеспечения обороны и безопасности государства, в том числе экономической безопасности.

## СВЕДЕНИЯ О НОВЫХ ТИПАХ СТАНДАРТНЫХ ОБРАЗЦОВ

В. В. Сулова

Уральский научно-исследовательский институт метрологии – филиал ФГУП «ВНИИМ им. Д. И. Менделеева»  
e-mail: gosreestr\_so@uniim.ru

*В этом разделе продолжается публикация сведений о типах стандартных образцов, которые были утверждены Приказами Росстандарта на начало 2023 г. в соответствии с Административным регламентом, в который были внесены изменения согласно Приказу Росстандарта N 1404 от 17.08.2020 г. «О внесении изменений в Административный регламент по предоставлению Федеральным агентством по техническому регулированию и метрологии государственной услуги по утверждению типа стандартных образцов или типа средств измерений» (утв. приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 12 ноября 2018 г. N 2346). Изменения внесены в целях реализации Федерального закона от 27 декабря 2019 г. N 496-ФЗ «О внесении изменений в Федеральный закон «Об обеспечении единства измерений».*

*Начиная с 01.01.2021 г. типы стандартных образцов утверждаются Приказами Росстандарта в соответствии с вступившим в силу Приказом Минпромторга России № 2905 от 28 августа 2020 г. «Об утверждении порядка проведения испытаний стандартных образцов или средств измерений в целях утверждения типа, порядка утверждения типа стандартных образцов или типа средств измерений, внесения изменений в сведения о них, порядка выдачи сертификатов об утверждении типа стандартных образцов или типа средств измерений, формы сертификатов об утверждении типа стандартных образцов или типа средств измерений, требований к знакам утверждения типа стандартных образцов или типа средств измерений и порядка их нанесения».*

*В свободном доступе более подробные сведения об утвержденных типах СО также можно посмотреть в Федеральном информационном фонде по обеспечению единства измерений на сайте ФГИС Росстандарта – <https://fgis.gost.ru/> в разделе «Утвержденные типы стандартных образцов».*

#### **ГСО 12105-2023**

##### **СО СОСТАВА ИСКУССТВЕННОЙ ГАЗОВОЙ СМЕСИ НА ОСНОВЕ СЕРОСОДЕРЖАЩИХ ГАЗОВ (ССГ-МГПЗ-1)**

**СО предназначен** для поверки, калибровки, установления и контроля стабильности градуировочных (калибровочных) характеристик средств измерений, а также контроля метрологических характеристик средств измерений при проведении их испытаний, в том числе в целях утверждения типа; аттестации методик (методов) измерений, контроля точности результатов измерений, полученных по методикам (методам) в процессе их применения в соответствии с установленными в них алгоритмами.

**Область применения:** контроль технологических процессов и промышленных выбросов.

**Способ аттестации** – использование государственных эталонов единиц величин

**Аттестованная характеристика СО:** молярная доля компонентов, %

Стандартный образец (далее – СО) представляет собой искусственную газовую смесь. Исходные вещества, применяемые для приготовления СО, приведены в таблице 1 в описании СО. Определяемые компоненты приведены в таблице 2 в описании СО. Смесь находится под давлением (1–10) МПа в баллонах вместимостью (1–50) дм<sup>3</sup> с вентилями в соответствии с требованиями ГОСТ Р 8.776-2011.

#### **ГСО 12106-2023**

##### **СО СОСТАВА ИСКУССТВЕННОЙ ГАЗОВОЙ СМЕСИ НА ОСНОВЕ СЕРОСОДЕРЖАЩИХ ГАЗОВ (ССГ-МГПЗ-2)**

**СО предназначен** для поверки, калибровки, установления и контроля стабильности градуировочных (калибровочных) характеристик средств измерений, а также контроля метрологических характеристик средств измерений при проведении их испытаний, в том числе в целях утверждения типа; аттестации методик (методов) измерений, контроля точности результатов измерений, полученных по методикам (методам) в процессе их применения в соответствии с установленными в них алгоритмами.

**Область применения:** контроль технологических процессов и промышленных выбросов.

**Способ аттестации** – использование государственных эталонов единиц величин

**Аттестованная характеристика СО:** молярная доля компонентов, %

Стандартный образец (далее – СО) представляет собой искусственную газовую смесь. Исходные вещества, применяемые для приготовления СО, приведены в таблице 1 описания типа СО. Определяемые компоненты приведены в таблице 2 описания типа СО. Смесь находится

под давлением (1–10) МПа в баллонах вместимостью (1–50) дм<sup>3</sup> с вентилями в соответствии с требованиями ГОСТ Р 8.776-2011.

#### **ГСО 12107-2023**

##### **СО СОСТАВА ИСКУССТВЕННОЙ ГАЗОВОЙ СМЕСИ НА ОСНОВЕ УГЛЕВОДОРОДНЫХ ГАЗОВ (УВ-МГПЗ-1)**

**СО предназначен** для поверки, калибровки, установления и контроля стабильности градуировочных (калибровочных) характеристик средств измерений, а также контроля метрологических характеристик средств измерений при проведении их испытаний, в том числе в целях утверждения типа; аттестации методик (методов) измерений, контроля точности результатов измерений, полученных по методикам (методам) в процессе их применения в соответствии с установленными в них алгоритмами.

**Область применения:** контроль технологических процессов и промышленных выбросов.

**Способ аттестации** – использование государственных эталонов единиц величин

**Аттестованная характеристика СО:** молярная доля компонентов, %

Стандартный образец (далее – СО) представляет собой искусственную газовую смесь. Исходные вещества, применяемые для приготовления СО, приведены в таблице 1 описания типа СО. Определяемые компоненты приведены в таблице 2 описания типа СО. Смесь находится под давлением (0,1–10) МПа в баллонах вместимостью (1–50) дм<sup>3</sup> с вентилями в соответствии с требованиями ГОСТ Р 8.776-2011.

#### **ГСО 12108-2023**

##### **СО СОСТАВА ИСКУССТВЕННОЙ ГАЗОВОЙ СМЕСИ НА ОСНОВЕ УГЛЕВОДОРОДНЫХ ГАЗОВ (УВ-МГПЗ-2)**

**СО предназначен** для поверки, калибровки, установления и контроля стабильности градуировочных (калибровочных) характеристик средств измерений, а также контроля метрологических характеристик средств измерений при проведении их испытаний, в том числе в целях утверждения типа; аттестации методик (методов) измерений, контроля точности результатов измерений, полученных по методикам (методам) в процессе их применения в соответствии с установленными в них алгоритмами.

**Область применения:** контроль технологических процессов и промышленных выбросов.

**Способ аттестации** – использование государственных эталонов единиц величин

**Аттестованная характеристика СО:** молярная доля компонентов, %

Стандартный образец (далее – СО) представляет собой искусственную газовую смесь. Исходные вещества,

применяемые для приготовления СО, приведены в таблице 1 описания типа СО. Определяемые компоненты приведены в таблице 2 описания типа СО. Смесь находится под давлением (0,1–10) МПа в баллонах вместимостью (1–50) дм<sup>3</sup> с вентилями в соответствии с требованиями ГОСТ Р 8.776-2011.

#### ГСО 12109-2023

##### СО СОСТАВА ИСКУССТВЕННОЙ ГАЗОВОЙ СМЕСИ НА ОСНОВЕ ХЛАДОНОВ (ХЛ-МГПЗ-1)

**СО предназначен** для поверки, калибровки, установления и контроля стабильности градуировочных (калибровочных) характеристик средств измерений, а также контроля метрологических характеристик средств измерений при проведении их испытаний, в том числе в целях утверждения типа; аттестации методик (методов) измерений, контроля точности результатов измерений, полученных по методикам (методам) в процессе их применения в соответствии с установленными в них алгоритмами.

**Область применения:** контроль технологических процессов и промышленных выбросов.

**Способ аттестации** – использование государственных эталонов единиц величин

**Аттестованная характеристика СО:** молярная доля компонентов, %

Стандартный образец (далее – СО) представляет собой искусственную газовую смесь. Исходные вещества, применяемые для приготовления СО, приведены в таблице 1 описания типа СО. Определяемые компоненты приведены в таблице 2 описания типа СО. Смесь находится под давлением (0,1–10) МПа в баллонах вместимостью (1–50) дм<sup>3</sup> с вентилями в соответствии с требованиями ГОСТ Р 8.776-2011.

#### ГСО 12110-2023

##### СО СОСТАВА ИСКУССТВЕННОЙ ГАЗОВОЙ СМЕСИ НА ОСНОВЕ ХЛАДОНОВ (ХЛ-МГПЗ-2)

**СО предназначен** для поверки, калибровки, установления и контроля стабильности градуировочных (калибровочных) характеристик средств измерений, а также контроля метрологических характеристик средств измерений при проведении их испытаний, в том числе в целях утверждения типа; аттестации методик (методов) измерений, контроля точности результатов измерений, полученных по методикам (методам) в процессе их применения в соответствии с установленными в них алгоритмами.

**Область применения:** контроль технологических процессов и промышленных выбросов.

**Способ аттестации** – использование государственных эталонов единиц величин

**Аттестованная характеристика СО:** молярная доля компонентов, %

Стандартный образец (далее – СО) представляет собой искусственную газовую смесь. Исходные вещества, применяемые для приготовления СО, приведены в таблице 1 описания типа СО. Определяемые компоненты приведены в таблице 2 описания типа СО. Смесь находится под давлением (0,1–10) МПа в баллонах вместимостью (1–50) дм<sup>3</sup> с вентилями в соответствии с требованиями ГОСТ Р 8.776-2011.

#### ГСО 12111-2023

##### СО СОСТАВА НОРЭПИНЕФРИНА (НОРЭПИНЕФРИНА БИТАРТРАТА МОНОГИДРАТА) (МЭЗ-078)

**СО предназначен** для контроля точности результатов измерений и аттестации, валидации методик измерений массовой доли норэпинефрина битартрата моногидрата и норэпинефрина битартрата в материалах и лекарственных средствах. СО может использоваться для: установления и контроля стабильности градуировочной (калибровочной) характеристики средств измерений при соответствии метрологических характеристик стандартного образца требованиям методики измерений; калибровки средств измерений при условии соответствия требованиям методики калибровки; характеристики стандартных образцов, материалов.

**Область применения:** фармацевтическая промышленность, здравоохранение, ветеринарная промышленность, судебно-медицинская экспертиза, научные исследования, калибровка средств измерений.

**Способ аттестации** – применение аттестованных методик измерений

**Аттестованная характеристика СО:** массовая доля норэпинефрина битартрата моногидрата, %; массовая доля норэпинефрина битартрата, %

СО представляет собой субстанцию норэпинефрина битартрата моногидрата, белый или почти белый кристаллический порошок, расфасованный массой от 50 до 200 мг по требованию заказчика, во флаконы из стекла объемом 10 см<sup>3</sup> с обжимными колпачками, помещенные в zip-пакет. Флакон и zip-пакет снабжены этикетками.

#### ГСО 12112-2023

##### СО СОСТАВА ГИДРОКОРТИЗОНА (ГИДРОКОРТИЗОНА АЦЕТАТА) (ГИЛС – Гидрокортизон)

**СО предназначен** для контроля точности результатов измерений и аттестации методик измерений массовой доли основного вещества в субстанции гидрокортизона ацетата, фармацевтических препаратах и материалах, в состав которых входит гидрокортизона ацетат. СО может использоваться для: установления и контроля стабильности градуировочной (калибровочной) характеристики средств измерений при соответствии метрологических характеристик стандартного образца требованиям

методики измерений; калибровки средств измерений при соответствии метрологических характеристик стандартного образца требованиям методики калибровки.

**Область применения:** здравоохранение, фармацевтическая промышленность, научные исследования.

**Способ аттестации** – использование государственных эталонов единиц величин

**Аттестованная характеристика СО:** массовая доля гидрокортизона ацетата, %

СО представляет собой субстанцию гидрокортизона ацетата белый или почти белый кристаллический порошок, расфасованный по 200 мг во флаконы темного стекла марки ОС или ОС-1 с кримповыми крышками. Каждый флакон снабжается этикеткой и помещается в полиэтиленовый пакет.

### ГСО 12113–2023

#### СО СОСТАВА ГИДРОХЛОРОТИАЗИДА (ГИЛС – Гидрохлоротиазид)

**СО предназначен** для контроля точности результатов измерений и аттестации методик измерений массовой доли основного вещества в субстанции гидрохлоротиазида, фармацевтических препаратах и материалах, в состав которых входит гидрохлоротиазид.

СО может использоваться для: установления и контроля стабильности градуировочной (калибровочной) характеристики средств измерений при соответствии метрологических характеристик стандартного образца требованиям методики измерений; калибровки средств измерений при соответствии метрологических характеристик стандартного образца требованиям методики калибровки.

**Область применения:** здравоохранение, фармацевтическая промышленность, научные исследования.

**Способ аттестации** – использование государственных эталонов единиц величин

**Аттестованная характеристика СО:** массовая доля гидрохлоротиазида, %

СО представляет собой субстанцию гидрохлоротиазида, белый кристаллический порошок, расфасованный по 200 мг во флаконы темного стекла марки ОС или ОС-1 с кримповыми крышками. Каждый флакон снабжается этикеткой, оформленной согласно требованиям ГОСТ Р 8.691–2010 и помещается в полиэтиленовый пакет.

### ГСО 12114–2023

#### СО СОСТАВА КЛОТРИМАЗОЛА (ГИЛС – Клотримазол)

**СО предназначен** для контроля точности результатов измерений и аттестации методик измерений массовой доли основного вещества в субстанции клотримазола, фармацевтических препаратах и материалах, в состав которых входит клотримазол.

СО может использоваться для: установления и контроля стабильности градуировочной (калибровочной)

характеристики средств измерений при соответствии метрологических характеристик стандартного образца требованиям методики измерений; калибровки средств измерений при соответствии метрологических характеристик стандартного образца требованиям методики калибровки.

**Область применения:** здравоохранение, фармацевтическая промышленность, научные исследования.

**Способ аттестации** – использование государственных эталонов единиц величин

**Аттестованная характеристика СО:** массовая доля клотримазола, %

СО представляет собой субстанцию клотримазола белый или белый с желтоватым оттенком кристаллический порошок, расфасованный по 200 мг во флаконы темного стекла марки ОС или ОС-1 с кримповыми крышками. Каждый флакон снабжается этикеткой и помещается в полиэтиленовый пакет.

### ГСО 12115–2023

#### СО СОСТАВА СПИРОНОЛАКТОНА (ГИЛС – Спиринолактон)

**СО предназначен** для контроля точности результатов измерений и аттестации методик измерений массовой доли основного вещества в субстанции спинонолактона, фармацевтических препаратах и материалах, в состав которых входит спинонолактон.

СО может использоваться для: установления и контроля стабильности градуировочной (калибровочной) характеристики средств измерений при соответствии метрологических характеристик стандартного образца требованиям методики измерений; калибровки средств измерений при соответствии метрологических характеристик стандартного образца требованиям методики калибровки.

**Область применения:** здравоохранение, фармацевтическая промышленность, научные исследования.

**Способ аттестации** – использование государственных эталонов единиц величин

**Аттестованная характеристика СО:** массовая доля спинонолактона, %

СО представляет собой субстанцию спинонолактона от белого до желтовато-белого цвета кристаллический порошок, расфасованный по 125 мг во флаконы темного стекла марки ОС или ОС-1 с кримповыми крышками. Каждый флакон снабжается этикеткой и помещается в полиэтиленовый пакет.

### ГСО 12116–2023

#### СО СОСТАВА ФОЛИЕВОЙ КИСЛОТЫ (ГИЛС – Фолиевая кислота)

**СО предназначен** для контроля точности результатов измерений и аттестации методик измерений массовой

доли основного вещества в субстанции фолиевой кислоты, фармацевтических препаратах и материалах, в состав которых входит фолиевая кислота.

СО может использоваться для: установления и контроля стабильности градуировочной (калибровочной) характеристики средств измерений при соответствии метрологических характеристик стандартного образца требованиям методики измерений; калибровки средств измерений при соответствии метрологических характеристик стандартного образца требованиям методики калибровки.

**Область применения:** здравоохранение, фармацевтическая промышленность, научные исследования.

**Способ аттестации** – использование государственных эталонов единиц величин

**Аттестованная характеристика СО:** массовая доля фолиевой кислоты, %

СО представляет собой субстанцию фолиевой кислоты желтоватый или оранжевый кристаллический порошок, расфасованный по 500 мг во флаконы темного стекла марки ОС или ОС-1 с кримповыми крышками. Каждый флакон снабжается этикеткой и помещается в полиэтиленовый пакет.

#### ГСО 12117-2023

##### **СО СОСТАВА ХОЛИНА АЛЬФОСЦЕРАТА (ХОЛИНА АЛЬФОСЦЕРАТА ГИДРАТА) (ГИЛС – Холина альфосцерат)**

СО предназначен для контроля точности результатов измерений и аттестации методик измерений массовой доли холина альфосцерата в субстанции холина альфосцерата гидрата, фармацевтических препаратах и материалах, в состав которых входит холина альфосцерата гидрат. СО может использоваться для: установления и контроля стабильности градуировочной (калибровочной) характеристики средств измерений при соответствии метрологических характеристик стандартного образца требованиям методики измерений; калибровки средств измерений при соответствии метрологических характеристик стандартного образца требованиям методики калибровки.

**Область применения:** здравоохранение, фармацевтическая промышленность, научные исследования.

**Способ аттестации** – использование государственных эталонов единиц величин

**Аттестованная характеристика СО:** массовая доля холина альфосцерата (в пересчете на безводное вещество), % СО представляет собой субстанцию холина альфосцерата гидрата – вязкая прозрачная, бесцветная жидкость, расфасованная по 1 г во флаконы темного стекла марки ОС или ОС-1 с кримповыми крышками. Каждый флакон снабжается этикеткой и помещается в полиэтиленовый пакет.

#### ГСО 12118-2023

##### **СО СОСТАВА УГЛЯ КАМЕННОГО КУЗНЕЦКОГО БАСЕЙНА (УК-2 СО МИСИС)**

СО предназначен для установления и контроля стабильности градуировочной (калибровочной) характеристики средств измерений, аттестации методик измерений, контроля точности результатов измерений массовых долей азота, серы общей, ртути общей в углях, продуктах их обогащения, переработки и сжигания.

**Область применения:** угольная промышленность, химическая промышленность, черная металлургия и другие области промышленности.

**Способ аттестации** – использование государственных эталонов единиц величин, применение аттестованных методик измерений

**Аттестованная характеристика СО:** массовая доля азота, %; массовая доля серы общей, %; массовая доля ртути общей, млн<sup>-1</sup>

стандартный образец (далее – СО) изготовлен из угля каменного марки Г Кузнецкого бассейна в виде порошка с размерами частиц не более 0,2 мм, расфасованного по (30–60) г в герметично закрывающиеся полиэтиленовые банки с этикеткой.

#### ГСО 12119-2023

##### **СО УДЕЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ ВОДНОГО РАСТВОРА ТРИТИЯ**

СО предназначен для контроля точности измерений удельной активности трития в воздухе и водных растворах методом жидкостно-сцинтилляционной бэта-спектрометрии. СО может применяться для градуировки, калибровки, поверки средств измерений, при условии его соответствия требованиям методик градуировки, калибровки, поверки средств измерений.

**Область применения:** атомная промышленность, контроль качества продукции, охрана окружающей среды.

**Способ аттестации** – межлабораторный эксперимент

**Аттестованная характеристика СО:** удельная активность водного раствора трития, Бк/г

СО представляет собой водный раствор трития, расфасованный по (10±0,1) см<sup>3</sup> в стеклянный флакон объемом не более 20 см<sup>3</sup> с герметично завинчивающейся крышкой, на который наклеена этикетка.

#### ГСО 12120-2023

##### **СО МАССОВОЙ ДОЛИ АЗОТА В НЕФТЕПРОДУКТАХ (АНП-СХ)**

СО предназначен для контроля точности результатов измерений и аттестации методик измерений массовой доли азота в нефтепродуктах, установления и контроля стабильности калибровочной (градуировочной) характеристики при соответствии метрологических и технических

характеристик стандартного образца требованиям методики измерений, контроля метрологических характеристик средств измерений при проведении их испытаний, в том числе в целях утверждения типа, при соответствии метрологических характеристик стандартного образца требованиям программ испытаний.

СО может применяться для: поверки средств измерений, при условии соответствия стандартного образца обязательным требованиям, установленным в методиках поверки средств измерений, калибровки средств измерений, при условии соответствия стандартного образца обязательным требованиям, установленным в методиках калибровки средств измерений.

**Область применения:** нефтеперерабатывающая промышленность.

**Способ аттестации** – расчетно-экспериментальный

**Аттестованная характеристика СО:** массовая доля азота, млн<sup>-1</sup> (мг/кг)

СО представляет собой смесь азотсодержащего органического соединения и изооктана, расфасованную в ампулы или стеклянные, или пластиковые флаконы с завинчивающейся крышкой. Объем материала в ампуле или флаконе не менее 5 см<sup>3</sup>.

#### ГСО 12121–2023/ГСО 12126–2023

#### СО СТАЛЕЙ ЛЕГИРОВАННЫХ (набор ИСО УГ141 – ИСО УГ146)

СО предназначены для аттестации, валидации и верификации методик измерений, контроля точности результатов измерений, установления и контроля стабильности градуировочных характеристик при определении состава сталей спектральными методами.

СО могут применяться: для поверки средств измерений при условии их соответствия обязательным требованиям, установленным в методиках поверки средств измерений; для калибровки средств измерений при условии соответствия их метрологических и технических характеристик требованиям методик калибровки; для испытаний средств измерений и стандартных образцов в целях утверждения типа при условии соответствия их метрологических характеристик требованиям программ испытаний.

**Область применения:** металлургия, машиностроение, металлообработка, горнодобывающая промышленность.

**Способ аттестации** – межлабораторный эксперимент, сравнение со стандартным образцом

**Аттестованная характеристика СО:** массовая доля элементов, %

Набор ИСО УГ141 – ИСО УГ146 состоит из шести типов стандартных образцов; материал СО приготовлен из сталей легированных в виде дисков диаметром (35–39) мм, высотой (20–25) мм (ГОСТ 7565–81, ГОСТ Р ИСО 14284–2009).

#### ГСО 12127–2023

#### СО МАССОВОЙ И ОБЪЕМНОЙ ДОЛИ БЕНЗОЛА В НЕФТЕПРОДУКТАХ (МОДБ-СХ)

СО предназначен для аттестации методик измерений и контроля точности результатов измерений массовой и объемной доли бензола в нефтепродуктах по ГОСТ 29040–2018, ГОСТ Р ЕН 12177–2008, ASTM D3606–21, ASTM D6277–07 (2017), ГОСТ Р 52714–2018, ГОСТ 32507–2013, ГОСТ Р 51930–2002, ГОСТ 31871–2012, DIN EN238–2004.

СО может применяться для: установления и контроля стабильности калибровочной (градуировочной) характеристики при соответствии метрологических и технических характеристик стандартного образца требованиям методики измерений; контроля метрологических характеристик средств измерений при проведении их испытаний, в том числе в целях утверждения типа; калибровки средств измерений при соответствии метрологических характеристик стандартного образца требованиям методик калибровки.

**Область применения:** нефтяная, нефтеперерабатывающая, нефтехимическая отрасли промышленности и другие производства.

**Способ аттестации** – расчетно-экспериментальный

**Аттестованная характеристика СО:** массовая доля бензола, %; объемная доля бензола, %

СО представляет собой смесь бензола с изооктаном, расфасованную во флаконы из темного стекла с уплотнительной пробкой и герметичной крышкой, или в запаянные стеклянные ампулы, объемом не менее 5 см<sup>3</sup>.

#### ГСО 12128–2023

#### СО МАССОВОЙ ДОЛИ ФТОРА В КАМЕННОМ УГЛЕ (GBW11121a)

СО предназначен для контроля точности результатов измерений и аттестации методик измерений массовой доли фтора при определении состава угля каменного. СО может применяться: для поверки средств измерений при условии его соответствия обязательным требованиям, установленным в методиках поверки средств измерений; для калибровки средств измерений при условии соответствия метрологических и технических характеристик стандартного образца критериям, установленным в методиках калибровки средств измерений; для установления и контроля стабильности градуировочной (калибровочной) характеристики при соответствии метрологических характеристик стандартного образца требованиям методики измерений.

**Область применения:** угольная промышленность.

**Способ аттестации** – межлабораторный эксперимент

**Аттестованная характеристика СО:** массовая доля фтора, млн<sup>-1</sup> (мкг/г)

СО представляет собой порошок угля каменного, изготовленного Shandong Metallurgical Research Institute Co., Ltd (China), расфасованный по 50 г в герметично закрывающиеся полиэтиленовые флаконы, на которые наклеены этикетки.

#### ГСО 12129-2023

##### СО МАССОВОЙ ДОЛИ ФТОРА В КАМЕННОМ УГЛЕ (GBW(E)110109)

**СО предназначен** для контроля точности результатов измерений и аттестация методик измерений массовой доли фтора при определении состава угля каменного. СО может применяться: для поверки средств измерений при условии его соответствия обязательным требованиям, установленным в методиках поверки средств измерений; для калибровки средств измерений при условии соответствия метрологических и технических характеристик стандартного образца критериям, установленным в методиках калибровки средств измерений; для установления и контроля стабильности градуировочной (калибровочной) характеристики при соответствии метрологических характеристик стандартного образца требованиям методики измерений.

**Область применения:** угольная промышленность.

**Способ аттестации** – межлабораторный эксперимент

**Аттестованная характеристика СО:** массовая доля фтора,  $\text{млн}^{-1}$  (мкг/г)

СО представляет собой порошок угля каменного, изготовленного Shandong Metallurgical Research Institute Co., Ltd (China), расфасованный по 50 г в герметично закрывающиеся полиэтиленовые флаконы, на которые наклеены этикетки.

#### ГСО 12130-2023

##### СО СОСТАВА АЦЕТИЛЦИСТЕИНА (ГИЛС – Ацетилцистеин)

**СО предназначен** для контроля точности результатов измерений и аттестации методик измерений массовой доли основного вещества в субстанции ацетилцистеина, фармацевтических препаратах и материалах, в состав которых входит ацетилцистеин.

СО может использоваться для: установления и контроля стабильности градуировочной (калибровочной) характеристики средств измерений при соответствии метрологических характеристик стандартного образца

требованиям методики измерений; калибровки средств измерений при соответствии метрологических характеристик стандартного образца требованиям методики калибровки.

**Область применения:** здравоохранение, фармацевтическая промышленность, научные исследования.

**Способ аттестации** – использование государственных эталонов единиц величин

**Аттестованная характеристика СО:** массовая доля ацетилцистеина, %

СО представляет собой субстанцию ацетилцистеина, белый кристаллический порошок, расфасованный по 200 мг во флаконы темного стекла марки ОС или ОС-1 с кримповыми крышками. Каждый флакон снабжается этикеткой и помещается в полиэтиленовый пакет.

#### ГСО 12131-2023

##### СО СОСТАВА ТИОКТОВОЙ КИСЛОТЫ (ГИЛС – Тиоктовая кислота)

**СО предназначен** для контроля точности результатов измерений и аттестации методик измерений массовой доли основного вещества в субстанции тиоктовой кислоты, фармацевтических препаратах и материалах, в состав которых входит тиоктовая кислота.

СО может использоваться для: установления и контроля стабильности градуировочной (калибровочной) характеристики средств измерений при соответствии метрологических характеристик стандартного образца требованиям методики измерений; калибровки средств измерений при соответствии метрологических характеристик стандартного образца требованиям методики калибровки.

**Область применения:** здравоохранение, фармацевтическая промышленность, научные исследования.

**Способ аттестации** – использование государственных эталонов единиц величин

**Аттестованная характеристика СО:** массовая доля тиоктовой кислоты, %

СО представляет собой субстанцию тиоктовой кислоты, кристаллы или кристаллический порошок светло-желтого цвета, расфасованный по 500 мг во флаконы темного стекла марки ОС или ОС-1 с кримповыми крышками. Каждый флакон снабжается этикеткой и помещается в полиэтиленовый пакет.

## СВЕДЕНИЯ О СТАНДАРТНЫХ ОБРАЗЦАХ УТВЕРЖДЕННЫХ ТИПОВ, В КОТОРЫЕ БЫЛИ ВНЕСЕНЫ ИЗМЕНЕНИЯ В ЧАСТИ СРОКА ДЕЙСТВИЯ УТВЕРЖДЕННОГО ТИПА СТАНДАРТНОГО ОБРАЗЦА

В. В. Сулова

Уральский научно-исследовательский институт метрологии – филиал ФГУП «ВНИИМ им. Д. И. Менделеева»,  
г. Екатеринбург, Российская Федерация  
e-mail: gosreestr\_so@uniim.ru

*В соответствии с требованиями Приказа Минпромторга России от 28.08.2020 г. № 2905<sup>1</sup> (вступил в силу 01.01.2021 г.) решение о внесении изменений в сведения в части срока действия утвержденного типа стандартных образцов (далее – СО) принимает Федеральное агентство по техническому регулированию и метрологии (Росстандарт) на основании заявления правообладателя<sup>2</sup> утвержденного типа СО. К заявлению прилагается заключение по результатам рассмотрения конструкторской, технологической и (или) технической документации стандартного образца, подтверждающее, что изменения в конструкторскую, технологическую и (или) техническую документацию СО не вносились и сведения об утвержденном типе СО, содержащиеся в Федеральном информационном фонде по обеспечению единства измерений, соответствующей технической документации СО. Заявление при внесении изменений в сведения в части срока действия утвержденного типа СО подается не менее, чем за 30 рабочих дней до окончания срока действия утвержденного типа стандартных образцов.*

*Решение о внесении изменений в сведения об утвержденном типе стандартных образцов принимается Росстандартом в форме приказа с продлением срока действия на последующие 5 лет с даты окончания действия утвержденного типа СО.*

*СО утвержденного типа, в сведения о которых внесены изменения в части срока действия СО в конце 2022 года и начале 2023 года, представлены в таблице.*

---

<sup>1</sup> Приказ Минпромторга России от 28.08.2020 г. № 2905 «Об утверждении порядка проведения испытаний стандартных образцов или средств измерений в целях утверждения типа, порядка утверждения типа стандартных образцов или типа средств измерений, внесения изменений в сведения о них, порядка выдачи сертификатов об утверждении типа стандартных образцов или типа средств измерений, формы сертификатов об утверждении типа стандартных образцов или типа средств измерений, требований к знакам утверждения типа стандартных образцов или типа средств измерений и порядка их нанесения»

<sup>2</sup> Для СО серийного производства, тип которых утвержден до вступления в силу указанного приказа, заявление подает производитель/изготовитель СО. Для СО единичного производства, тип которых утвержден до вступления в силу вышеуказанного приказа, заявление подает юридическое лицо или индивидуальный предприниматель, осуществляющие разработку, ввоз на территорию Российской Федерации, продажу на территории Российской Федерации или использование СО данного.

**Внесение изменений в сведения об утвержденных типах СО  
в части продления срока действия утвержденных типов СО**

Регистрационный номер СО	Наименование СО	Производство СО	Действует до
<i>Приказ Росстандарта № 2615 от 18.10.2022 г.</i>			
ГСО 10976–2017	СО массовой доли воды (Aquastar™ Water Standard 1% MERCK)	серийное	13.12.2027
ГСО 10977–2017	СО массовой доли воды (Aquastar™ Water Standard 0,01% MERCK)	серийное	13.12.2027
ГСО 10978–2017	СО массовой доли воды (Aquastar™ Water Standard 0,1% MERCK)	серийное	13.12.2027
ГСО 10979–2017	СО массовой доли воды (Aquastar™ Sodium Tartrate Dihydrate MERCK)	серийное	13.12.2027
ГСО 10980–2017	СО массовой доли воды (Aquastar™ Lactose Standard 5% MERCK)	серийное	13.12.2027
ГСО 10981–2017	СО массовой доли воды (Aquastar™ Water Standard Oil (15–30 ppm) MERCK)	серийное	13.12.2027
ГСО 10982–2017	СО массовой доли воды (Aquastar™ Water Standard Oven 1% MERCK)	серийное	13.12.2027
<i>Приказ Росстандарта № 2616 от 18.10.2022 г.</i>			
ГСО 10924–2017/ ГСО 10927–2017	СО состава раствора германия (набор Ge)	серийное	20.11.2027
ГСО 9445–2009	СО удельной поверхности, удельного объема пор и диаметра пор цеолита (ERM®-FD107)	серийное	20.11.2027
ГСО 10177–2013	СО свинца высокочистого (CRM BAM-Y004)	серийное	20.11.2027
ГСО 10178–2013	СО шкалы нанометрового диапазона (CRM BAM-L200)	серийное	20.11.2027
<i>Приказ Росстандарта № 2841 от 11.11.2022 г.</i>			
ГСО 10934–2017	СО массовой доли натрия и хлора в твердой матрице (NaCl-ТМ СО УНИИМ)	серийное	13.12.2027
ГСО 10991–2017	СО массовой доли свинца в твердой матрице (Pb-ТМ СО УНИИМ)	серийное	14.12.2027
ГСО 10992–2017	СО состава раствора бихромата калия (0,1 М K <sub>2</sub> Cr <sub>2</sub> O <sub>7</sub> СО УНИИМ)	серийное	14.12.2027
ГСО 10936–2017/ ГСО 10939–2017	СО состава раствора железа (набор Fe)	серийное	13.12.2027
ГСО 10940–2017/ ГСО 10943–2017	СО состава раствора меди (набор Cu)	серийное	13.12.2027
ГСО 10944–2017/ ГСО 10947–2017	СО состава раствора хрома (набор Cr)	серийное	13.12.2027
ГСО 10948–2017/ ГСО 10951–2017	СО состава раствора кобальта (набор Co)	серийное	13.12.2027
ГСО 10952–2017/ ГСО 10955–2017	СО состава раствора марганца (набор Mn)	серийное	13.12.2027
ГСО 10928–2017	СО температуры вспышки нефтепродуктов в открытом тигле (ТВОТ-80-НС)	серийное	13.12.2027
ГСО 10929–2017	СО температуры вспышки нефтепродуктов в открытом тигле (ТВОТ-110-НС)	серийное	13.12.2027
ГСО 8356–2003	СО температур текучести и застывания нефтепродуктов (ТЗ-3)	серийное	13.02.2028
ГСО 8357–2003	СО температур текучести и застывания нефтепродуктов (ТЗ-4)	серийное	13.02.2028
ГСО 8750–2006	СО массовой и объемной доли бензола в автомобильных бензинах (МОДБ-1)	серийное	21.02.2028
ГСО 8751–2006	СО массовой и объемной доли бензола в автомобильных бензинах (МОДБ-2)	серийное	21.02.2028

Регистрационный номер СО	Наименование СО	Производство СО	Действует до
ГСО 8752–2006	СО массовой и объемной доли бензола в автомобильных бензинах (МОДБ-3)	серийное	21.02.2028
ГСО 8753–2006	СО массовой и объемной доли бензола в автомобильных бензинах (МОДБ-4)	серийное	21.02.2028
<i>Приказ Росстандарта № 3166 от 14.12.2022 г.</i>			
ГСО 9968–2011	СО состава смеси молочной (СМ СО УНИИМ)	серийное	21.02.2028
ГСО 7238–96/ 7240–96	СО состава водных растворов ионов олова (IV) (комплект № 27К)	серийное	21.02.2028
ГСО 7203–95/ 7204–95	СО состава водных растворов ионов сурьмы (III) (комплект № 23К)	серийное	21.02.2028
ГСО 10204–2013	СО состава раствора ионов хрома (VI) (Хр-10)	серийное	21.02.2028
ГСО 7470–98	СО состава раствора ионов цинка (Ц-10)	серийное	13.02.2028
ГСО 7471–98	СО состава раствора ионов цинка (Ц-01)	серийное	13.02.2028
ГСО 7472–98	СО состава раствора ионов кадмия	серийное	13.02.2028
ГСО 7473–98	СО состава раствора ионов калия	серийное	13.02.2028
ГСО 7474–98	СО состава раствора ионов натрия	серийное	13.02.2028
ГСО 7475–98	СО состава раствора ионов кальция	серийное	13.02.2028
ГСО 7476–98	СО состава раствора ионов железа (III)	серийное	13.02.2028
ГСО 7477–98	СО состава раствора ионов висмута (III)	серийное	13.02.2028
ГСО 7478–98	СО состава раствора хлорид-ионов	серийное	13.02.2028
ГСО 7479–98	СО состава раствора нитрит-ионов	серийное	13.02.2028
ГСО 7480–98	СО состава раствора сульфат-ионов	серийное	13.02.2028
ГСО 8350–2003	СО пласто-эластических свойств каучукаСКМС-30АРКМ-15 (СКС-30АРКМ-15)	серийное	08.05.2028
ГСО 8351–2003	СО пласто-эластических свойств каучукаБК 1675Н	серийное	08.05.2028
ГСО 8352–2003	СО пласто-эластических свойств каучукаСКИ-3 (СКИ-3С)	серийное	08.05.2028
ГСО 10188–2013	СО счетной концентрации частиц в жидкости ЛМ–СК	серийное	24.01.2028
ГСО 10189–2013	СО гранулометрического состава ЛМ-2	серийное	24.01.2028
ГСО 10190–2013	СО гранулометрического состава ЛМ-3	серийное	24.01.2028
ГСО 10191–2013	СО гранулометрического состава ЛМ-5	серийное	24.01.2028
ГСО 10192–2013	СО гранулометрического состава ЛМ-10	серийное	24.01.2028
ГСО 10193–2013	СО гранулометрического состава ЛМ-15	серийное	24.01.2028
ГСО 10194–2013	СО гранулометрического состава ЛМ-20	серийное	24.01.2028
ГСО 10195–2013	СО гранулометрического состава ЛМ-43	серийное	24.01.2028
ГСО 10196–2013	СО гранулометрического состава ЛМ-65	серийное	24.01.2028
ГСО 10197–2013	СО гранулометрического состава ЛМ-90	серийное	24.01.2028

Регистрационный номер СО	Наименование СО	Производство СО	Действует до
<i>Приказ Росстандарта № 3167 от 14.12.2022 г.</i>			
ГСО 11058–2018	СО состава аммофоса (СО - БФ АП – А)	серийное	21.05.2028
ГСО 8916–2007	СО поглощенной дозы фотонного и электронного излучений (сополимер с 4-диэтиламино-азобензоловым красителем)СО ПД(Э)-1/10	серийное	21.02.2028
ГСО 8102–2002	СО плотности жидкости (РЭП-8)	серийное	27.12.2027
ГСО 8103–2002	СО плотности жидкости (РЭП-9)	серийное	27.12.2027
ГСО 8104–2002	СО плотности жидкости (РЭП-10)	серийное	27.12.2027
ГСО 8105–2002	СО плотности жидкости (РЭП-11)	серийное	27.12.2027
ГСО 8106–2002	СО плотности жидкости (РЭП-12)	серийное	27.12.2027
ГСО 8107–2002	СО плотности жидкости (РЭП-13)	серийное	27.12.2027
ГСО 8108–2002	СО плотности жидкости (РЭП-14)	серийное	27.12.2027
ГСО 8109–2002	СО плотности жидкости (РЭП-15)	серийное	27.12.2027
ГСО 8950–2008	СО массовой концентрации хлористых солей в нефти и нефтепродуктах (ХСН-ВНИИМ-5)	серийное	27.12.2027
ГСО 8951–2008	СО массовой концентрации хлористых солей в нефти и нефтепродуктах (ХСН-ВНИИМ-10)	серийное	27.12.2027
ГСО 8952–2008	СО массовой концентрации хлористых солей в нефти и нефтепродуктах (ХСН-ВНИИМ-50)	серийное	27.12.2027
ГСО 8953–2008	СО массовой концентрации хлористых солей в нефти и нефтепродуктах (ХСН-ВНИИМ-100)	серийное	27.12.2027
ГСО 8954–2008	СО массовой концентрации хлористых солей в нефти и нефтепродуктах (ХСН-ВНИИМ-300)	серийное	27.12.2027
ГСО 8955–2008	СО массовой концентрации хлористых солей в нефти и нефтепродуктах (ХСН-ВНИИМ-900)	серийное	27.12.2027
ГСО 666–81П	СО стали углеродистой типа 05кп (С1)	серийное	27.12.2027
ГСО 967–93П	СО сплава прецизионного типа 29НК (С46)	серийное	27.12.2027
ГСО 1587–93П	СО стали легированной типа Р9К5 (С26)	серийное	27.12.2027
ГСО 1895–90П	СО шлака сталеплавильного (Ш4)	серийное	27.12.2027
ГСО 2034–88П	СО флюса для электрошлакового переплава типа АНФ-6 (Ш8)	серийное	27.12.2027
ГСО 8915–2007	СО чугуна передельного типа ПФ2 (Ч20)	серийное	27.12.2027
ГСО 2713–91П/ 2716–91П	СО чугунов литейных типов Л1, Л3, Л6 и чугуна передельного типа ПФ2 (комплектСО ЧГ8-ЧГ11)	серийное	24.01.2028
ГСО 7140–95	СО сталей легированных типов 20ХГНТР, 25С2Р, 40ХГТР (комплектСО УГ45-УГ48)	серийное	24.01.2028
ГСО 8128–2002	СО пылевыбросов доменных (Э4)	серийное	24.01.2028
ГСО 8876–2007	СО сталей легированных типов 09Х14Н19В2БР, 08Х15Н24В4ТР, 45Х22Н4М3, ХН35ВТ, 03Х21Н21М4ГБ, 31Х19Н9МВБТ, 20Х25Н20С2, 10Х11Н23Т3МР, 03ХН28МДТ (комплектСО ЛГ56-ЛГ64)	серийное	24.01.2028

Регистрационный номер СО	Наименование СО	Производство СО	Действует до
ГСО 8887–2007	СО чугунов типов ЛРЗ, АЧВ-1, ЧНМШ, АЧВ-2, Л5, ЧВГ45 (комплект СО ЧГ24-ЧГ28)	серийное	24.01.2028
<i>Приказ Росстандарта № 3305 от 28.12.2022 г.</i>			
ГСО 9263–2008	СО массовой доли хлорорганических соединений в нефти (СТ-Н-ХО)	серийное	11.04.2028
ГСО 9264–2008	СО массовой концентрации хлористых солей в нефти (СТ-Н-ХС)	серийное	11.04.2028
ГСО 9265–2008	СО массовой доли серы в нефти (СТ-Н-С)	серийное	11.04.2028
ГСО 9266–2008	СО массовой доли воды в нефти (СТ-Н-В)	серийное	11.04.2028
ГСО 9267–2008	СО кинематической вязкости нефти (СТ-Н-ВК)	серийное	11.04.2028
ГСО 9268–2008	СО массовой доли механических примесей в нефти (СТ-Н-МП)	серийное	11.04.2028
ГСО 9269–2008	СО давления насыщенных паров нефти (СТ-Н-ДНП)	серийное	11.04.2028
ГСО 9270–2008	СО массовой доли парафина в нефти (СТ-Н-П)	серийное	11.04.2028
ГСО 9271–2008	СО фракционного состава нефти (СТ-Н-ФС)	серийное	11.04.2028
ГСО 9272–2008	СО состава нефти (СТ-Н-ВХМ)	серийное	11.04.2028
ГСО 8790–2006	СО температуры помутнения моторных топлив (ТПМТ-1)	серийное	27.03.2028
ГСО 8791–2006	СО температуры помутнения моторных топлив (ТПМТ-2)	серийное	27.03.2028
ГСО 10452–2014	СО объемной доли ароматических и олефиновых углеводородов в автомобильных бензинах (ОДА ОУ)	серийное	27.03.2028
ГСО 7395–97	СО температуры вспышки нефтепродуктов в закрытом тигле (CRM 01000–329–51)	серийное	13.02.2028
ГСО 7396–97	СО температуры текучести нефтепродуктов (CRM 01000–852–51)	серийное	13.02.2028
ГСО 7397–97	СО температуры помутнения нефтепродуктов (CRM 01000–815–51)	серийное	13.02.2028
ГСО 7399–97	СО вязкости нефтепродуктов (CVS01000–445)	серийное	13.02.2028
ГСО 8410–2003	СО температуры вспышки нефтепродуктов в закрытом тигле (CRM 01000–170–51)	серийное	13.02.2028
ГСО 8411–2003	СО температуры вспышки нефтепродуктов в закрытом тигле (CRM 01000–256–51)	серийное	13.02.2028
ГСО 8412–2003	СО температуры кристаллизации (замерзания) нефтепродуктов (CRM 01000–860–51)	серийное	13.02.2028
ГСО 8413–2003	СО предельной температуры фильтруемости дизельного топлива на холодном фильтре (CRM 01000–309–52)	серийное	13.02.2028
ГСО 10212–2013	СО массовой концентрации жира в изопропиловом спирте (СО ЖВМ-ПА)	серийное	27.03.2028
ГСО 10218–2013	СО октанового числа нефтепродуктов (СО ОЧ-ПА)	серийное	27.03.2028
ГСО 10219–2013	СО фракционного состава нефти (СО ФС-ТН-ПА)	серийное	27.03.2028
ГСО 8936–2008	СО массовой доли твердых триглицеридов в жирах (комплект)	серийное	11.04.2028
ГСО 8553–2004	СО состава раствора ионов празеодима (III)	серийное	21.02.2028
ГСО 8792–2006	СО состава раствора ионов палладия (II)	серийное	21.02.2028
ГСО 8911–2007	СО состава раствора ионов циркония (IV)	серийное	21.02.2028

Регистрационный номер СО	Наименование СО	Производство СО	Действует до
ГСО 11021–2018	СО массовой доли водорода в гидриде титана	серийное	21.02.2028
<i>Приказ Росстандарта № 3306 от 28.12.2022 г.</i>			
ГСО 8192–2002	СО сталей легированных типов ШХ15, ШХ15СГ, ШХ4, ШХ20СГ, 20ХГНТР (комплект СО УГ75-УГ80)	серийное	22.02.2028
ГСО 8193–2002	СО сталей типов 08кп, 18ЮА, С375Т, 38Х2МЮА, 60С2, 20ХН4ФА, 4ХЗВМФ, 27ХН2МФЛ (комплект СО РГ24-РГ31)	серийное	22.02.2028
ГСО 8207–2002	СО сталей легированных типов Р6М5К5, Р9М4К8, Р12Ф3, 11Р3АМЗФ2, Р6М5, Р9К5, Р6М5Ф3, Р18 (комплект СО РГ10-РГ18)	серийное	22.02.2028
ГСО 8208–2002	СО стали углеродистой типа 20кп (УГ63)	серийное	22.02.2028
ГСО 8209–2002	СО чугуна типа АЧВ-1 (Ч17)	серийное	22.02.2028
ГСО 8937–2008	СО ферротитана типа ФТи25 (Ф42)	серийное	22.02.2028
<i>Приказ Росстандарта № 3307 от 28.12.2022 г.</i>			
ГСО 8346–2003	СО состава никеля (комплект VSN1)	единичное	01.03.2031
ГСО 11038–2018	СО физических свойств грунта глинистого (суглинка)	единичное	22.02.2028
<i>Приказ Росстандарта № 299 от 13.02.2023 г.</i>			
ГСО 11092–2018/ ГСО 11105–2018	СО поверхностной плотности и толщины никелевого покрытия на дюралюминии (набор СО УНИИМ ППТ-1-Н)	серийное	03.07.2028
ГСО 11156–2018	СО состава, поверхностной плотности, толщины олово-висмутового покрытия на меди (СО УНИИМ ППТМ-ОВ/М-1)	серийное	19.11.2028
ГСО 11157–2018	СО состава, поверхностной плотности, толщины олово-висмутового покрытия на меди (СО УНИИМ ППТМ-ОВ/М-2)	серийное	19.11.2028
ГСО 11158–2018	СО состава, поверхностной плотности, толщины олово-висмутового покрытия на меди (СО УНИИМ ППТМ-ОВ/М-3)	серийное	19.11.2028
ГСО 11159–2018	СО состава, поверхностной плотности, толщины олово-висмутового покрытия на меди (СО УНИИМ ППТМ-ОВ/М-4)	серийное	19.11.2028
ГСО 8989–2008	СО массовой доли влаги зерна 1-го разряда	серийное	11.04.2028
ГСО 8990–2008	СО массовой доли влаги зерна 2-го разряда	серийное	11.04.2028
ГСО 10425–2014	СО массовой доли серы в нефти и нефтепродуктах (СРФ-1)	серийное	18.04.2028
ГСО 10426–2014	СО массовой доли серы в нефти и нефтепродуктах (СРФ-2)	серийное	18.04.2028
ГСО 10427–2014	СО массовой доли серы в нефти и нефтепродуктах (СРФ-3)	серийное	18.04.2028
ГСО 10428–2014	СО массовой доли серы в нефти и нефтепродуктах (СРФ-4)	серийное	18.04.2028
ГСО 10429–2014	СО массовой доли серы в нефти и нефтепродуктах (СРФ-5)	серийное	18.04.2028
ГСО 10430–2014	СО массовой доли серы в нефти и нефтепродуктах (СРФ-6)	серийное	18.04.2028
ГСО 10431–2014	СО массовой доли серы в нефти и нефтепродуктах (СРФ-7)	серийное	18.04.2028
ГСО 10432–2014	СО массовой доли серы в нефти и нефтепродуктах (СРФ-8)	серийное	18.04.2028
ГСО 10433–2014	СО массовой доли серы в нефти и нефтепродуктах (СРФ-9)	серийное	18.04.2028
ГСО 10692–2015	СО объемной (массовой) доли оксигенатов в бензинах (ИНТЕГРСО ОМД ОКГ-1)	серийное	18.04.2028

Регистрационный номер СО	Наименование СО	Производство СО	Действует до
ГСО 10693–2015	СО объемной (массовой) доли оксигенов в бензинах (ИНТЕГРСО ОМД ОКГ-2)	серийное	18.04.2028
ГСО 10694–2015	СО объемной (массовой) доли оксигенов в бензинах (ИНТЕГРСО ОМД ОКГ-3)	серийное	18.04.2028
ГСО 6460–92	СО массовой доли механических примесей в нефти и нефтепродуктах (МП-1)	серийное	08.05.2028
ГСО 6461–92	СО массовой доли механических примесей в нефти и нефтепродуктах (МП-2)	серийное	08.05.2028
ГСО 6462–92	СО массовой доли механических примесей в нефти и нефтепродуктах (МП-3)	серийное	08.05.2028
ГСО 6463–92	СО массовой доли механических примесей в нефти и нефтепродуктах (МП-4)	серийное	08.05.2028
ГСО 8689–2005	СО массовой доли сульфатной золы нефтепродуктов (СЗН)	серийное	08.05.2028
ГСО 8802–2006	СО предельной температуры фильтруемости дизельных топлив на холодном фильтре (ПТФ ДТ-1)	серийное	08.05.2028
ГСО 8803–2006	СО предельной температуры фильтруемости дизельных топлив на холодном фильтре (ПТФ ДТ-2)	серийное	08.05.2028
ГСО 10451–2014	СО температуры начала кристаллизации моторных топлив (ТК)	серийное	08.05.2028
ГСО 10457–2014	СО массовой доли воды в нефти и нефтепродуктах (имитатор) (В-1)	серийное	08.05.2028
ГСО 10458–2014	СО массовой доли воды в нефти и нефтепродуктах (имитатор) (В-2)	серийное	08.05.2028
ГСО 10459–2014	СО массовой доли воды в нефти и нефтепродуктах (имитатор) (В-3)	серийное	08.05.2028
ГСО 10460–2014	СО массовой доли воды в нефти и нефтепродуктах (имитатор) (В-4)	серийное	08.05.2028
ГСО 8210–2002	СО состава раствора ионов меди	серийное	27.03.2028
ГСО 8212–2002	СО состава раствора кремния	серийное	27.03.2028
ГСО 8213–2002	СО состава раствора ионов железа (III)	серийное	27.03.2028
ГСО 8214–2002	СО цветности водных растворов (хромато-кобальтовая шкала)	серийное	27.03.2028
ГСО 7343–96	СО состава раствора ионов ртути (II)	серийное	29.06.2028
ГСО 7344–96	СО состава раствора ионов мышьяка (III)	серийное	29.06.2028
ГСО 7346–96	СО состава раствора фенола	серийное	29.06.2028
ГСО 7347–96	СО состава раствора формальдегида	серийное	29.06.2028
ГСО 7348–96	СО состава раствора додецилсульфата натрия	серийное	29.06.2028
ГСО 8402–2003	СО состава раствора ионов сурьмы (III)	серийное	29.06.2028
ГСО 8403–2003	СО состава раствора гидрокарбонат-ионов	серийное	29.06.2028
ГСО 7345–96	СО состава раствора ионов бора	серийное	21.08.2028
ГСО 8460–2003	СО состава раствора ацетона	серийное	21.08.2028
ГСО 8461–2003	СО состава раствора метанола	серийное	21.08.2028
ГСО 8462–2003	СО состава раствора уксусной кислоты	серийное	21.08.2028
ГСО 8463–2003	СО состава раствора ионов висмута	серийное	21.08.2028

Регистрационный номер СО	Наименование СО	Производство СО	Действует до
ГСО 8464–2003	СО состава раствора ионов титана (IV)	серийное	21.08.2028
ГСО 9117–2008	СО массовой концентрации вольфрама в растворе	серийное	21.08.2028
ГСО 9118–2008	СО общей жесткости воды	серийное	21.08.2028
<i>Приказ Росстандарта № 300 от 13.02.2023 г.</i>			
ГСО 9282–2008	СО состава меди (комплект МГ)	единичное	01.04.2028
ГСО 10230–2013	СО состава кокса каменноугольного (СО-40)	единичное	01.04.2033
<i>Приказ Росстандарта № 400 от 28.02.2023 г.</i>			
ГСО 11045–2018	СО состава феррованадия марки ФВд50У0,5 (ФВд10)	серийное	15.05.2028
ГСО 11046–2018	СО состава феррованадия марки ФВд50У0,5 (ФВд11)	серийное	15.05.2028
ГСО 11160–2018	СО состава феррованадия марки FeV80 (ФВд12)	серийное	19.11.2028
ГСО 11161–2018	СО состава феррованадия марки FeV80 (ФВд14)	серийное	19.11.2028
ГСО 10225–2013	СО скорости распространения продольных и сдвиговых ультразвуковых волн в твердых материалах (комплект)	серийное	03.04.2028
ГСО 11036–2018	СО массовой доли железа в твердой матрице (Fe-ТМ СО УНИИМ)	серийное	20.04.2028
ГСО 8793–2006	СО состава раствора ионов родия (III)	серийное	04.04.2028
ГСО 8854–2007	СО состава раствора ионов ниобия (V)	серийное	04.04.2028
ГСО 8855–2007	СО состава раствора ионов рения (VII)	серийное	04.04.2028
ГСО 8856–2007	СО состава раствора ионов рутения (IV)	серийное	04.04.2028
ГСО 8857–2007	СО состава раствора ионов тантала (V)	серийное	04.04.2028
ГСО 8858–2007	СО состава раствора ионов циркония (IV)	серийное	04.04.2028
ГСО 11035–2018	СО удельной энергии сгорания (бензойная кислота БКТ-ЛЕКО)	серийное	20.04.2028
<i>Приказ Росстандарта № 481 от 07.03.2023 г.</i>			
ГСО 10205–2013	СО гранулометрического состава СМС-250	серийное	18.04.2028
ГСО 10206–2013	СО гранулометрического состава СМС-500	серийное	18.04.2028
ГСО 10207–2013	СО гранулометрического состава СМС-650	серийное	18.04.2028
ГСО 10453–2014	СО массовой доли серы в нефти и нефтепродуктах (СУ-1)	серийное	21.05.2028
ГСО 10454–2014	СО массовой доли серы в нефти и нефтепродуктах (СУ-2)	серийное	21.05.2028
ГСО 10455–2014	СО массовой доли серы в нефти и нефтепродуктах (СУ-3)	серийное	21.05.2028
ГСО 10456–2014	СО массовой доли серы в нефти и нефтепродуктах (СУ-4)	серийное	21.05.2028
ГСО 7271–96	СО мутности (формазиновая суспензия)	серийное	11.04.2028
ГСО 7353–97/ 7355–97	СО состава растворов фенола в метаноле (набор 1/OP)	серийное	11.04.2028
ГСО 7373–97	СО общей жесткости воды	серийное	11.04.2028
ГСО 11028–2018	СО массовой доли серы в минеральном масле (СНН01-ЭК)	серийное	11.04.2028
ГСО 11029–2018/ ГСО 11031–2018	СО массовой доли серы в минеральном масле (набор СНН02-ЭК)	серийное	11.04.2028

Регистрационный номер СО	Наименование СО	Производство СО	Действует до
ГСО 11032–2018/ ГСО 11034–2018	СО массовой доли серы в минеральном масле (набор СНН03-ЭК)	серийное	11.04.2028
<i>Приказ Росстандарта № 482 от 07.03.2023 г.</i>			
ГСО 6150–92Д	СО объемной доли ферритной фазы (комплект ИФС)	серийное	03.04.2028
ГСО 10273–2013	СО изотопного состава никеля, обогащенного изотопом <sup>60</sup> Ni, в азотнокислом растворе ( <sup>60</sup> Ni СО УНИИМ)	серийное	21.08.2028
ГСО 10274–2013	СО изотопного состава свинца, обогащенного изотопом <sup>206</sup> Pb, в азотнокислом растворе ( <sup>206</sup> Pb СО УНИИМ)	серийное	21.08.2028
ГСО 10300–2013	СО состава кислоты лимонной	серийное	29.06.2028
ГСО 10235–2013	СО массовой доли изомеров ГХЦГ в картофеле (ПП-К)	серийное	21.06.2028
ГСО 11064–2018	СО минерального состава воды природной (МСВ Щ)	серийное	21.06.2028
ГСО 11106–2018/ ГСО 11110–2018	СО массовой концентрации этанола в водном растворе (набор ВЭР-1)	серийное	03.07.2028
ГСО 11059–2018/ ГСО 11062–2018	СО магнитных свойств магнитотвердых материалов на основе сплава NdFeB (набор МС NdFeB)	серийное	21.05.2028
<i>Приказ Росстандарта № 483 от 07.03.2023 г.</i>			
ГСО 10293–2013	СО состава оксида никеля (комплект НОК)	единичное	01.05.2033
ГСО 10315–2013	СО состава меди (ММ-1)	единичное	01.05.2028
ГСО 10083–2012	СО изотопного состава свинца (SRM 981)	единичное	30.04.2033

# ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ И ЧИТАТЕЛЕЙ

Журнал «Эталоны. Стандартные образцы» до 2020 года издавался под названием «Стандартные образцы».

Журнал «Эталоны. Стандартные образцы» имеет тематическую направленность и публикует результаты фундаментальных и прикладных исследований в области метрологии и смежных наук, связанных с вопросами стандартных образцов на территории Российской Федерации и за рубежом.

Приоритетные задачи и направления журнала состоят в создании открытой площадки для обмена научной информацией, отражающей научные взгляды, результаты и достижения фундаментальных и прикладных исследований.

Журнал принимает к публикации передовые и оригинальные статьи, материалы аналитического, научно-исследовательского, научно-методического, консультативного и информационного характера; переводы статей, опубликованных в зарубежных журналах (при согласии правообладателя на перевод и публикацию); обзоры; комментарии и отчеты о мероприятиях.

В журнале может быть опубликован любой автор, независимо от места проживания, национальности и наличия ученой степени, представивший ранее не опубликованный материал, не предназначенный к одновременной публикации в других изданиях. Прием статей для публикации в журнале осуществляется в постоянном режиме.

## ОСНОВНЫЕ РАЗДЕЛЫ ЖУРНАЛА:

### *Передовая статья*

- Научно-методические подходы, концепции

### *Оригинальные статьи*

- Эталоны
- Разработка, производство стандартных образцов
- Применение стандартных образцов
- Сличения стандартных образцов
- Современные методы анализа веществ и материалов

*Методические материалы. Нормативы. Стандарты. Международные стандарты.*

### *Переводы*

### *Материалы конференций*

### *Информация. Новости. События*

Журнал осуществляет научное рецензирование («двустороннее слепое») всех поступающих в редакцию материалов с целью экспертной оценки.

Все рецензенты являются признанными специалистами по тематике рецензируемых материалов. Рецензии хранятся в издательстве и редакции в течение 5 лет.

Редакция журнала направляет авторам представленных материалов копии рецензий или мотивированный отказ в публикации.

Редакция журнала направляет копии рецензий в Министерство образования и науки Российской Федерации при поступлении соответствующего запроса.

Журнал придерживается стандартов редакционной этики в соответствии с международной практикой редактирования, рецензирования, издания и авторства научных публикаций и рекомендациями Комитета по этике научных публикаций.

Статьи, содержащие результаты диссертационных работ, публикуются вне очереди.

Плата за публикацию статей не взимается. Авторский гонорар не выплачивается. Автор статьи, разместивший материалы, получает печатный экземпляр журнала и дополнительную электронную версию статьи.

За достоверность информации, опубликованной в статьях и рекламных материалах, а также за то, что в материалах не содержится данных, не подлежащих открытой публикации, ответственность несут авторы и рекламодатели. Точка зрения редакции может не совпадать с мнением авторов.

Журнал входит:

в Перечень российских рецензируемых научных журналов, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук по группе специальностей 05.11.00 – приборостроение, метрология и информационно-измерительные приборы и системы;

Международный справочник научных изданий Ulrichsweb Global Serials Directory;

Базы данных Всероссийского института научной и технической информации Российской академии наук (ВИНИТИ РАН)

Журнал индексируется и архивируется в:

Российской государственной библиотеке;

Российском индексе научного цитирования (РИНЦ);

электронной библиотеке «КиберЛенинка»

Журнал является членом Cross Ref.

Материалы журнала доступны по лицензии

Creative Commons «Attribution» («Атрибуция») 4.0 Всемирная.



# INFORMATION FOR AUTHORS AND READERS OF THE JOURNAL

Journal «Measurement standards. Reference materials» until 2020 was published under the name «Reference materials».

«Measurement standards. Reference materials» has a thematic focus and publishes results of basic and applied research of specialists working in the sphere of metrology and interdisciplinary sciences related to the issues of reference materials on the territory of the Russian Federation and abroad.

Priority tasks and areas of the journal consist in creating an open platform for the exchange of scientific information reflecting scientific views, results and achievements of basic and applied research of specialists working in the sphere of metrology and interdisciplinary sciences related to the issues of reference materials, as well as promotion of issues related to reference materials as a technical, regulatory and guidance base necessary for assuring uniformity and accuracy of measurements, related to issues of development and implementation of new standards for units of physical quantities, as well as issues related to standard samples of the composition and properties of substances and materials in the Russian Federation and abroad.

The published materials correspond to the group of specialties:

05.11.00 – instrument making, metrology and information-measuring instruments and systems;

on the following topics:

- methods of chemical analysis (chemical and physico-chemical methods, atomic and molecular spectroscopy, chromatography, x-ray spectroscopy, mass spectrometry, nuclear-physical methods of analysis, etc.);
- analytical instruments;
- mathematical support for chemical analysis;
- metrological assurance of chemical analysis;
- creating new scientific, technical, regulatory and guidance solutions ensuring enhancement of product quality;
- conducting basic scientific research into discovery and use of new physical effects in order to create new and perfect existing measurement methods and instruments of the highest accuracy;
- perfecting the system of measurement uniformity assurance in the country;
- developing and implementing new state measurement standards of measurement units allowing to increase uniformity and accuracy of measurements considerably.

The journal accepts for publication editorials and original articles, analytical, scientific and research, scientific and methodological materials, as well as materials intended for consultation and information; translations of published articles from foreign journals (with the consent of the right holder for the translation and publication); reviews; commentaries and event reports.

Any author who submits a manuscript that has not been published before and that is not intended for simultaneous publication in other periodicals can be published in the journal irrespective of the author's place of residence, nationality and having an academic degree or not. Reception of articles for publication in the journal is implemented on an ongoing basis.

## SECTIONS:

### *Editorial*

- Scientific and methodological approaches, concepts

### *Original papers*

- Development, production of reference materials
- Use of reference materials

- Measurement standards
- Comparisons of reference materials
- Modern methods of analyzing substances and materials

*Guidance papers*

*Norms. Standards*

*International standards*

*Translations*

*Conference proceedings*

*Info. News. Events*

For complex expert evaluation, all manuscripts undergo «double-blind» review.

All reviewers are acknowledged experts in areas they are responsible for. Reviews are stored in the publishing house and the editorial office for 5 years.

The editorial staff sends the authors of the submitted materials copies of reviews or a substantiated refusal.

The editorial staff of the journal forwards copies of reviews to the Ministry of Education and Science of the Russian Federation by request.

The journal follows the standards of editorial ethics in line with the international practice of editing, reviewing, publishing, authorship of scientific publications and recommendations of the Committee on Publication Ethics.

Papers containing results of thesis works are published on a priority basis.

There is no publication or royalty fee.

An author who submitted a paper gets a printed version of the journal and an extra electronic version of the paper.

Authors and advertisers bear responsibility for the reliability of information in the published papers and advertising materials, as well as for the absence of data in the materials that are not subject to open publication.

The opinions expressed by authors in the journal do not necessarily reflect those of the editorial staff.

The journal is a part of the list of Russian reviewed scientific journals in which main scientific results of doctorate and candidate thesis works should be published.

International directory of scientific publications

Ulrichsweb Global Serials Directory;

The database of the All-Russian Institute for Scientific and Technical Information of the Russian Academy of Sciences (VINITI RAS)

The journal is indexed and archived in:

the Russian State Library

Russian Science Citation Index (RSCI)

electronic library «CyberLeninka»

The journal is a member of Cross Ref

The materials of the journal are available under Creative Commons «Attribution» 4.0 license.



# ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

С целью повышения качества рукописей, публикуемых в журнале, и их соответствия международным требованиям, предъявляемым к научным публикациям, редакционная коллегия журнала просит авторов соблюдать правила, представленные ниже.

В журнале «Эталоны. Стандартные образцы» публикуются передовые и оригинальные статьи, материалы аналитического, научно-исследовательского, научно-методического, консультативного и информационного характера; переводы статей, опубликованных в зарубежных журналах (при согласии правообладателя на перевод и публикацию); обзоры; комментарии и отчеты о мероприятиях.

Не допускается направление в редакцию уже опубликованных статей или статей, отправленных на публикацию в другие журналы.

Мониторинг несанкционированного цитирования осуществляется с помощью системы «Антиплагиат».

Журнал приветствует статьи, имеющие потенциально высокий импакт-фактор и/или содержащие материал о значительных достижениях в указанных направлениях.

## Условия опубликования статьи:

- представляемая для публикации статья должна быть ранее нигде не опубликованной, актуальной, обладать новизной, содержать постановку задач (проблем), описание основных результатов исследования, полученных автором, выводы;
- соответствовать правилам оформления, представленным ниже (а также на сайте журнала);
- с авторов плата за публикацию не взимается, авторское вознаграждение не выплачивается;
- статьи, содержащие результаты диссертационных работ, публикуются вне очереди.

## Правила предоставления статьи

- статья направляется в редакцию журнала по адресу: 620075, г. Екатеринбург, ул. Красноармейская, 4, УНИИМ – филиал ФГУП «ВНИИМ им Д.И. Менделеева», главному редактору и на e-mail: uniim@uniim.ru;
- статья представляется в бумажном виде и на электронном носителе (по e-mail или на диске) в формате Microsoft Word. Бумажный вариант должен полностью соответствовать электронному;
- текст статьи тщательно вычитывается и подписывается автором(ами), который(е) несет(ут) ответственность за научно-теоретический уровень публикуемого материала;
- при подаче статьи в редакцию автор соглашается с положениями лицензионного договора, размещенного на сайте журнала.

## Правила оформления статьи

При наборе статьи рекомендуется учитывать следующее:

1. Шрифт – Times New Roman, размер – 12 пт, межстрочный интервал – одинарный, форматирование – по ширине; все поля – по 20 мм, нумерация страниц обязательна. Объем статьи – до 20 страниц формата А4 (если статья превышает этот объем, то редакция вправе опубликовать статью частями,

в 2 номерах). Особое внимание следует уделить качеству перевода метаданных статьи на английский язык. Желательно, чтобы перевод был выполнен носителем английского языка.

2. Необходимо указать УДК (<http://www.udk-codes.net>).

3. Заголовок статьи лаконично (не более 10 слов) и точно отражает содержание статьи, тематику и результаты проведенного научного исследования.

Приводится на русском и английском языках.

4. Аффiliation авторов. И.О.Ф. автора; полное наименование организации (сокращенное наименование организации), г. Город, Российская Федерация; ORCID; e-mail.

Очередность упоминания авторов напрямую зависит от их вклада в выполненную работу. Первым указывается автор, внесший наибольший вклад. При формировании перечня авторов необходимо соблюдать этические нормы соавторства, разработанные COPE (Committee on Publishing Ethics, <http://publicationethics.org>) (см. главу 4).

5. Аннотация на русском языке: выполняет функцию расширенного названия статьи и представляет ее содержание. Включает в себя основные разделы: Введение; Материалы и методы; Результаты исследования; Обсуждение и заключение.

Аннотация на английском языке, Abstract, информирует читателя об основных положениях статьи. Кратко обобщает исходные данные, цель, методы, результаты, выводы и область применения результатов всей работы. Abstract состоит из 200–250 слов. Abstract четко обозначает следующие составные части: Introduction; materials and methods; results; Discussion and Conclusion.

6. Ключевые слова (8–12 слов / фраз) являются поисковым образом научной статьи. В связи с этим они отражают основные положения, достижения, результаты, терминологию научного исследования. Приводятся на русском и английском языках.

7. Благодарности. В этом разделе упоминаются люди, помогавшие автору подготовить настоящую статью; организации,

оказавшие финансовую поддержку. Хорошим тоном считается выражение благодарности анонимным рецензентам. Приводятся на русском и английском языках.

8. Основной текст статьи излагается на русском или английском языках и содержит следующие обязательные разделы:

1) Введение – постановка научной проблемы, ее актуальность, связь с важнейшими задачами, которые необходимо решить, значение для развития определенной отрасли науки или практической деятельности.

2) Обзор литературы. Описываются основные (последние по времени) исследования и публикации, на которые опирается автор; современные взгляды на проблему; трудности при разработке данной темы; выделение нерешенных вопросов в пределах общей проблемы, которым посвящена статья.

3) Материалы и методы. В данном разделе описываются процесс организации эксперимента, примененные методики, использованная аппаратура; даются подробные сведения об объекте исследования; указывается последовательность выполнения исследования и обосновывается выбор используемых методов (наблюдение, опрос, тестирование, эксперимент, лабораторный опыт и т. д.).

4) Результаты исследования. Это основной раздел, цель которого при помощи анализа, обобщения и разъяснения данных доказать рабочую гипотезу (гипотезы). Результаты исследования излагаются кратко, но при этом содержат достаточно информации для оценки сделанных выводов. Также обосновывается, почему для анализа были выбраны именно эти данные. Все названия, подписи и структурные элементы графиков, таблиц, схем и т. д. оформляются на русском и английском языках.

5) Обсуждение и заключение. В заключении суммируются результаты осмысления темы, делаются выводы, обобщения и рекомендации, вытекающие из работы, подчеркивается их практическая значимость, а также определяются основные направления для дальнейшего исследования в этой области.

6) Благодарности. В этом разделе упоминаются люди, помогавшие автору подготовить настоящую статью; организации, оказавшие финансовую поддержку. Хорошим тоном считается выражение благодарности анонимным рецензентам. Приводятся на русском и английском языках.

7) Вклад соавторов. В конце рукописи рекомендуется включить примечание, в котором разъясняется фактический вклад каждого соавтора в выполненную работу. Приводится на русском и английском языках.

9. Библиографическое описание документов оформляется в соответствии с требованиями ГОСТ Р 7.0.5–2008. Ссылаться нужно в первую очередь на оригинальные источники из научных журналов, включенных в глобальные индексы цитирования. Желательно использовать 20–40 источников. Из них за последние 3 года – не менее 50 %, иностранных – не менее

пяти источников, самоцитирование – не более трех источников. Следует указать DOI или адрес доступа в сети «Интернет». Оформляется на русском и английском языках.

10. Аффiliation авторов. Ф.И.О. (полное), ученое звание, должность, организация(-и), адрес организации(-й) (требуется указать все места работы автора, в которых выполнялись исследования (постоянное место, место выполнения проекта и др.)), ORCID, электронная почта, телефон, почтовый адрес для отправки авторского экземпляра. Приводится на русском и английском языках.

### **Правила рецензирования статьи**

В журнале «Эталоны. Стандартные образцы» принято «двойное слепое» (рецензент и автор не знают имен друг друга) рецензирование статей. Рецензент на основании анализа статьи принимает решение рекомендовать статью к публикации (без доработки или с доработкой) или статью отклонить. В случае несогласия автора статьи с замечаниями рецензента его мотивированное заявление рассматривается редакционной коллегией.

### **Политика редакции**

Политика редакционной коллегии журнала базируется на современных юридических требованиях в отношении клеветы, авторского права, законности и плагиата, поддерживает Кодекс этики научных публикаций, сформулированный Комитетом по этике научных публикаций, и строится с учетом этических норм работы редакторов и издателей, закрепленных в Кодексе поведения и руководящих принципах наилучшей практики для редактора журнала и Кодексе поведения для издателя журнала, разработанных Комитетом по публикационной этике (COPE).

Допускается свободное воспроизведение материалов журнала в личных целях и свободное использование в информационных, научных, учебных и культурных целях в соответствии со ст. 1273 и 1274 гл. 70 ч. IV Гражданского кодекса РФ и лицензией Creative Commons CC BY 4.0. Иные виды использования возможны только после заключения соответствующих письменных соглашений с правообладателем.

Электронные версии статей размещаются на сайтах: журнала «Эталоны. Стандартные образцы», Российской государственной библиотеки, Научной электронной библиотеки eLIBRARY.RU, электронной библиотеки «КиберЛенинка».

Журнал распространяется платно по подписке в редакции или через подписные агентства.

Технический секретарь: Тараева Наталия Сергеевна, тел.: +7 (343) 350-72-42,

e-mail: taraeva@uniim.ru, uniim@uniim.ru

www.rmjournal.ru

© «Эталоны. Стандартные образцы», 2023

# INFORMATION FOR AUTHORS

In order to improve the quality of manuscripts published in the journal and their compliance to the international requirements set for scientific publications, the editorial board of the journal asks the authors to observe the rules provided below.

The journal «Measurement standards. Reference materials» publishes editorials and original articles, analytical, scientific and research, scientific and methodological materials, as well as materials intended for consultation and information; translations of published articles from foreign journals (with the consent of the right holder for the translation and publication); reviews; commentaries and event reports.

Submission of a paper that has been previously published or submitted for publication to other journals is not permitted.

Monitoring of unauthorized citations is provided by «Anti-plagiarism» service.

The journal gives preference to the articles with potentially high impact factor and/or containing significant advances in the indicated areas of science.

## Conditions for paper publication

- the paper submitted for publication must not have been previously published, must be relevant, have a new element, a problem statement, description of main results of the study, obtained by the author, conclusions;
- the paper submitted for publication must comply with the rules of formatting given below or on the website of the journal;
- there is no publication or royalty fee;
- papers containing results of thesis works are published on a priority basis.

## Paper submission rules

- the paper is submitted to the editorial office of the journal to the address: for Chief Editor «UNIIM – Affiliated Branch of the D.I. Mendeleev Institute for Metrology», 4 Krasnoarmeyskaya St., Ekaterinburg, 620075, the Russian Federation, or for Executive Secretary by e-mail: taraeva@uniim.ru;
- the paper is submitted in paper form and on electronic media (via e-mail or on disc) Microsoft Word format. The paper version must fully match the electronic version;
- the text of the paper must be proofread thoroughly and signed by the author(s) who is(are) responsible for the scientific and theoretical level of the material being published;
- upon submission of the paper to the editorial staff, the author accepts provisions of the license contract posted on the website of the journal.

## Paper formatting rules

The following points should be taken into consideration when typing the paper:

1. Font – Times New Roman, 12-point font size, line spacing – single line, indenting – justified; all margins – 20 mm each, page numbering is required. The paper shouldn't exceed the volume of 20 A4 pages (if the paper exceeds this limit, the editorial staff has the right to divide the paper for publication in two issues).

2. The title of the paper should be short (not more than 10 words) and informative and should cover the paper contents, the subject-matter and results of the conducted scientific study. The title is to be provided in Russian and English.

3. Affiliation of authors. Full name of the author; full name of the organization (abbreviation for the organization), town/city, the Russian Federation; ORCID; e-mail.

4. The order in which authors are mentioned depends directly on their contribution to the performed work. The first to be indicated is the author who has made the largest contribution. When making a list of authors, it is necessary to comply with ethical standards pertaining to co-authorship norms established by COPE (the Committee on Publication Ethics, <http://publicationethics.org>) (see Chapter 4).

5. The Abstract in English (hereinafter referred to as Abstract) informs the reader about main provisions of the article. The abstract states briefly the input data, the aim, methods, results, conclusions and the field of application for the results of the whole work. The Abstract consists of 200–250 words. It consists of 4 distinct parts: *Introduction; materials and methods; results; Discussion and Conclusions*.

6. Keywords (8–12 words/phrases) constitute the searchcase of a scientific paper. For this reason, they should reflect basic statements, achievements, results and terminology of the study. They are to be provided in Russian and English.

7. Acknowledgements. This section should contain a reference to people who helped the author to prepare the present paper, or organizations that provided financial support. It is considered good form to express gratitude to anonymous reviewers. The acknowledgements are to be provided in Russian and English.

8. The main body of the article should be presented in Russian or in English and contains the following compulsory sections:

1) Introduction is a definition of the scientific problem, its relevance, its connection with the chief tasks to be solved, its importance for the development of a definite area of science or for practical activities.

2) Literature review. It is necessary to describe the principal (most recent) studies and publications relied upon by the author; modern views on the issue; difficulties in the development of the subject; the allotment of the outstanding issues within the general problem of the article.

3) Materials and methods. This section describes the process of the experiment, procedures and equipment used; provides detailed information about the object of research; indicates the sequence of conducting research and justifies the choice of the methods used (observation, survey, test, experiment, laboratory test, etc.).

4) Results. This is the main section, which aims to prove a working hypothesis (or hypotheses) by analysis, synthesis and data clarification. The study results should be presented briefly, but at the same time contain enough information for the evaluation of conclusions made by the author. The choice of these data should be justified as well. All titles, signatures, and structural elements of graphs, tables, charts etc. should be in Russian and in English.

5) Discussion and conclusion. The conclusion contains results of reflection on the given topic, generalizations and recommendations resulting from the work, their practical significance is emphasized. Also, main directions for further research in this area are indicated.

6) Acknowledgements. This section should contain a reference to people who helped the author to prepare the present paper, organizations that provided financial support. It is considered good form to express gratitude to anonymous reviewers. The acknowledgements are to be provided in Russian and English.

7) Authors' contributions. At the end of the manuscript, authors should explain in the notes the actual contribution of each co-author to the work performed. It is to be provided in Russian and English.

1. Bibliography entries for documents should be drawn up according to GOST R 7.0.5–2008.

One should primarily refer to original sources from scientific journals included into global citation indexes.

It is advisable to refer to 20–40 sources. Out of them: not less than 50% must be published within the past 3 years, not less than 5 sources should be foreign and not more than 5 sources should be self-citations. DOI or URL should be indicated. The bibliography is to be provided in Russian and English.

2. Affiliation of authors. Full name, academic title, position held, the name of the organization(s), the address of the organization(s)

(all the places where the author's study was conducted are to be indicated (permanent place, place where the project took place, etc.)), ORCID ID, e-mail, phone number, postal address for delivery of the author's copy. This information is to be provided in Russian and English.

#### **Paper review rules**

The journal «Measurement standards. Reference Materials» uses double-blind review (the reviewer and the author do not know each other's names).

A reviewer analyses an article and decides whether to recommend it for publication (after revision of without it), or to refuse it. In case of noncompliance of the author with the comment of the reviewer, his motivated statement is considered by the editorial board.

#### **Editorial Staff policy**

The Editorial Staff's policy is based on modern legal requirements concerning libel, copyright, legitimacy, plagiarism and supports Academic Periodicals Ethical Codex stated by the Committee on Publication Ethics and it is formed taking into account standards of ethics of editors' and publishers' work established by Code of Conduct and Best Practice Guidelines for Journal Editors and Code of Conduct for Journal Publishers, developed by the Committee on Publication Ethics (COPE).

Free recall of journal's material is allowed for personal purposes. Free use is permitted for informational, academic, educational and cultural purposes in compliance with paragraphs 1273 and 1274 of chapter 70, part IV of Civil Codex of Russia and license Creative Commons CC BY 4.0. Other types of use are possible only after making agreements in writing with the copyright holder.

Electronic versions of papers are posted on the websites of the journal «Measurement standards. Reference materials»; the Russian State Library; the Scientific Electronic Library eLIBRARY.RU; the Electronic Library CyberLeninka.

The journal is distributed by paid subscription at the editorial office or through subscription agencies.

Executive Secretary – Natalia S. Taraeva,  
tel.: +7 (343) 350-72-42,  
e-mail: taraeva@uniim.ru, uniim@uniim.ru  
www.rmjournal.ru

© «Measurement standards. Reference materials», 2023

