

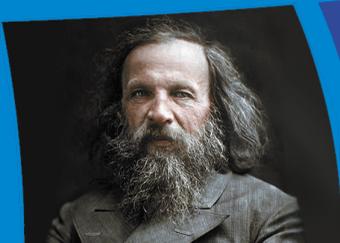
ISSN 2687-0886

ЭТАЛОНЫ СТАНДАРТНЫЕ ОБРАЗЦЫ

Том
Vol. **19**

№ **3**

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 Абдуллоевич
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
д-р. 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
Уханова Маргарита Дмитриевна

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 30.06.2023.
Дата выхода в свет 11.07.2023.
Формат 60×90 1/8. Печать офсетная.
Бумага ВХИ. Усл. печ. л. 22,25.
Тираж 200 экз. Заказ № 17400.

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****Margarita D. Uhanova****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: 30.06.2023.

Date of publication: 11.07.2023.

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

Royal paper. Conventional printed sheets 22,25.

Number of copies 200. Order No 17400.

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

ЭТАЛОНЫ

- Р. А. Корнеев **7** Совершенствование государственной поверочной схемы для средств измерений расхода и количества жидкости

СТАНДАРТНЫЕ ОБРАЗЦЫ

- В. И. Гегечкори, А. А. Шатилина, Н. А. Шульга, Я. Д. Петухова, В. В. Смирнов, Г. В. Раменская **21** Биологические стандартные образцы: актуальные вопросы разработки и порядка аттестации

- К. А. Мишина **31** Метрологическое обеспечение в области изотермической калориметрии титрования: перспективы разработки стандартных образцов

- В. В. Морозова, Е. В. Кулябина, В. Ю. Морозов, Т. В. Кулябина **45** Образцы качественных свойств биологических субстанций

- А. В. Колобова, Л. А. Конопелько, Т. Б. Соколов, О. В. Фатина **55** Особенности применения стандартных образцов – имитаторов для метрологического обеспечения газоаналитических средств измерений

СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ АНАЛИЗА ВЕЩЕСТВ И МАТЕРИАЛОВ

- П. В. Мигаль, Е. П. Собина, П. М. Аронов, О. Н. Кремлева, В. В. Студенок, В. А. Фирсанов, С. В. Медведевских **65** Об оценке стабильности стандартных образцов

- Е. П. Собина, П. М. Аронов, П. В. Мигаль, О. Н. Кремлева, В. В. Студенок, В. А. Фирсанов, С. В. Медведевских **77** Алгоритмы оценивания однородности стандартных образцов состава и свойств дисперсных и монолитных материалов

- П. М. Аронов, Е. П. Собина, П. В. Мигаль, О. Н. Кремлева, В. А. Фирсанов, С. В. Медведевских **93** Новые алгоритмы оценивания значения аттестуемой характеристики стандартных образцов веществ и материалов способом межлабораторной аттестации



Е. В. Вострокнутова,
Т. Н. Табатчикова, П. В. Мигаль,
Е. Л. Лебедева, Е. П. Собина,
А. В. Собина, М. Ф. Кузнецова

103 Первичная референтная методика измерений массовой доли и молярной концентрации меди и цинка в биологических материалах методом масс-спектрометрии с изотопным разбавлением

Я. К. Чубченко

129 Методика измерений отношения изотопов углерода в ванилине методом CM-CRDS с расширенной неопределенностью менее 0,1 %

О. Е. Первухина, А. С. Сергеева,
М. П. Крашенинина,
В. В. Студенок, Е. С. Машков,
П. А. Петухов, В. Н. Майгурова

145 О разработке метрологического обеспечения идентификации и количественного определения содержания неинфекционных пищевых аллергенов белкового животного или растительного происхождения в пищевых продуктах

РЕЕСТР УТВЕРЖДЕННЫХ ТИПОВ СТАНДАРТНЫХ ОБРАЗЦОВ, ПРЕДСТАВЛЕННЫХ В ФЕДЕРАЛЬНОМ ИНФОРМАЦИОННОМ ФОНДЕ

В. В. Сулова

159 Сведения о новых типах стандартных образцов



E. V. Vostroknutova,
T. N. Tabatchikova, P. V. Migal,
E. L. Lebedeva, E. P. Sobina,
A. V. Sobina, M. F. Kuznetsova

103 **Primary Reference Procedure for Measuring the Mass Fraction and Molar Concentration of Copper and Zinc in Biological Materials by Isotope Dilution Mass Spectrometry**

I. K. Chubchenko

129 **The CM-CRDS Method for Measuring the Carbon Isotope Ratio in Vanillin With an Expanded Uncertainty of Less Than 0.1%**

O. E. Pervukhina, A. S. Sergeeva,
M. P. Krasheninina, V. V. Studenok,
E. S. Mashkov, P. A. Petukhov,
V. N. Maigurova

145 **On the Development of Metrological Support for the Identification and Quantitative Determination of the Content of Non-infectious Food Allergens of Animal or Plant Protein Origin in Food Products**

ASPECTS OF MAINTAINING THE STATE REGISTER OF TYPE APPROVED REFERENCE MATERIALS

V. V. Suslova

159 **Data on new Reference Materials Approved**



ЭТАЛОНЫ

Обзорная статья
УДК 006.91:681.2.089:53.089.68
<https://doi.org/10.20915/2077-1177-2023-19-3-7-20>



Совершенствование государственной поверочной схемы для средств измерений расхода и количества жидкости

Р. А. Корнеев  

ВНИИР – филиал ФГУП «ВНИИМ им. Д. И. Менделеева», Казань, Россия
 rak_1985@mail.ru

Аннотация: В статье представлены исторические и метрологические аспекты развития системы метрологического обеспечения средств и систем измерений расхода и количества жидкости в сфере государственного регулирования обеспечения единства измерений. Обоснована целесообразность метода косвенных измерений при передаче единиц расхода и количества жидкости для установок поверочных с весовыми устройствами с учетом источников неопределенности, обусловленных динамическими влияющими факторами на метрологические характеристики поверочных установок с весовыми устройствами, наряду с методами непосредственного сличения и сличения при помощи эталона сравнения. Разъяснены методологические подходы, используемые при наличии воздействий на статическую модель измерений расхода и количества жидкости, обусловленные динамическими изменениями основных параметров потока жидкости (колебаний расхода, температуры, давления жидкости в напорном трубопроводе) и гидродинамическими особенностями при истечении потока жидкости из среза сопла переключателя потока (формирование равномерного профиля скорости и степень заполнения жидкостью среза сопла).

Ключевые слова: государственная поверочная схема, метод косвенных измерений, установка поверочная с весовыми устройствами, динамические влияющие факторы

Ссылка при цитировании: Корнеев Р. А. Совершенствование государственной поверочной схемы для средств измерений расхода и количества жидкости // Эталоны. Стандартные образцы. 2023. Т. 19, № 3. С. 7–20. <https://doi.org/10.20915/2077-1177-2023-19-3-7-20>

Статья поступила в редакцию 27.03.2023; одобрена после рецензирования 19.04.2023; принята к публикации 25.04.2023.

MEASUREMENT STANDARDS

Review Article

Improvement of the State Verification Schedule for Flow and Quantity Measuring Instruments

Roman A. Korneev  

VNIIR – Affiliated Branch of D. I. Mendeleev Institute for Metrology, Kazan, Russia

 rak_1985@mail.ru

Abstract: The article describes the historical and metrological aspects of the development of a system of metrological support of means and systems for measuring the flow and amount of liquid in the field of state regulation of ensuring the uniformity of measurements. The expediency of the method of indirect measurements in the transfer of units of flow and the amount of liquid for verification installations with weighing devices is substantiated, taking into account the sources of uncertainty due to dynamic influencing factors on the metrological characteristics of verification installations with weighing devices along with the methods of direct comparison and comparison using a comparison standard. The methodological approaches used in the presence of impacts on the static model of measuring the flow rate and amount of liquid due to dynamic changes in the main parameters of the liquid flow (fluctuations in the flow rate, temperature, pressure of the liquid in the pressure pipeline) and hydrodynamic features when the liquid flow flows out of the nozzle of the flow switch nozzle (formation a uniform velocity profile, and the degree of liquid filling of the nozzle exit).

Keywords: state verification schedule, method of indirect measurements, verification installation with weighing devices, dynamic influencing factors

For citation: Korneev R. A. Improvement of the state verification schedule for flow and quantity measuring instruments. *Measurement Standards. Reference Materials*. 2023;19(3):7–20. <https://doi.org/10.20915/2077-1177-2023-19-3-7-20>

The article was submitted 27.03.2023; approved after reviewing 19.04.2023; accepted for publication 25.04.2023.

Введение

Энергоносители (вода, нефть и продукты ее переработки) являются ценным финансовым активом экономики Российской Федерации, требуют коммерческого учета, контроля состояния при транспортировке и хранении. Данное обстоятельство является катализатором для технологического развития концернов, технопарков, занимающихся изготовлением, гарантийным и техническим обслуживанием, поверкой и калибровкой средств измерений расхода и количества жидкости (далее – СИ). Метрологическое обеспечение СИ для коммерческого учета и хранения энергоресурсов регламентируется Федеральным законом от 26.06.2008 № 102-ФЗ, который устанавливает правовые основы обеспечения единства измерений в Российской Федерации, а также защищает права и законные интересы граждан, общества и государства от отрицательных последствий недостоверных результатов измерений. В ситуации, когда речь идет о существенных денежных суммах, об убытках или

прибыли участников рынка, обеспечение единства измерений играет решающую роль.

Развитие науки и техники, внедрение инновационных технических решений, повышение эффективности производства и производительности труда позволило изготовителям из России представить потребителям СИ с пределами допускаемой относительной погрешности, равными $\pm 0,1\%$. Совершенствование системы метрологического обеспечения СИ относится к приоритетным направлениям развития науки, технологий и техники (утвержденным Указом Президента от 07.07.2011 № 899) – Технологии создания энергосберегающих систем транспортировки, распределения и использования энергии.

Цель работы – рассмотреть исторические и метрологические аспекты развития системы метрологического обеспечения средств и систем измерений расхода и количества жидкости в сфере государственного регулирования обеспечения единства измерений. Обосновать

целесообразность и разъяснить подходы метода косвенных измерений при передаче единиц расхода и количества жидкости от эталонов, заимствованных из других поверочных схем, установкам поверочным с весовыми устройствами.

Хронологический (исторический) экскурс

Всероссийский научно-исследовательский институт расходомерии создан в 1966 г. как Казанский филиал Всесоюзного научно-исследовательского института физико-технических и радиотехнических измерений. Во исполнение Указа Президента от 11.03.2019 № 96 «О реорганизации федеральных государственных унитарных предприятий», распоряжения Правительства от 17.04.2019 № 766-р и приказа Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 29.05.2019 № 1191 21.01.2020 завершена процедура реорганизации ФГУП «ВНИИР» в форме присоединения к ФГУП «ВНИИМ им. Д. И. Менделеева» (г. Санкт-Петербург). Приказом ФГУП «ВНИИМ им. Д. И. Менделеева» от 16.01.2020 № 10к создан Всероссийский научно-исследовательский институт расходомерии – филиал Федерального государственного унитарного предприятия «Всероссийский научно-исследовательский институт метрологии им. Д. И. Менделеева» (далее – институт).

В область деятельности института входит обеспечение единства измерений и прослеживаемости расхода и количества жидкости, газа, газожидкостных потоков, уровня и вместимости. В рамках практической реализации положений Федерального закона от 26.05.2008 № 102-ФЗ с последующими изменениями на институт возложены функции обеспечения единства измерений в области товарно-учетных операций, измерений расхода, объема и массы добываемого, транспортируемого и перерабатываемого углеводородного сырья, а также других сырьевых и энергетических ресурсов.

Институт ведет разработку, совершенствование государственных первичных (специальных) эталонов единиц величин, передачу единиц величин от государственных первичных эталонов средствам измерений расхода и количества жидкости и газа в соответствии с государственными поверочными схемами, сличения государственных первичных (специальных) эталонов с эталонами других стран.

Понимание современных тенденций в вопросах совершенствования системы метрологического обеспечения СИ невозможно без хронологического (исторического) экскурса. Данное направление в различные периоды с 1976 по 2019 гг. развивалось сотрудниками института: Г. Д. Хомяковым [1–3], А. Г. Сафиним, Г. И. Реутом,

Н. В. Комиссаровым, В. А. Фафуриным. В настоящее время данную тематику продолжают развивать начальник научно-исследовательского отдела Р. А. Корнеев и ученый-хранитель Государственного первичного специального эталона единиц массы и объема жидкости в потоке, массового и объемного расходов жидкости ГЭТ 63 А. Р. Тухватуллин [3–7].

Совершенствование системы метрологического обеспечения СИ проводилось в соответствии с законодательством Союза Советских Социалистических Республик, а впоследствии приемником – Российской Федерацией. Согласно законодательству после создания и утверждения Государственного первичного эталона утверждается и вводится в действие Государственная поверочная схема. Работы по созданию Государственного первичного эталона для СИ были начаты институтом в 1967 г. По результатам выполненных научно-технических исследований в 1974 г. проведена процедура утверждения Государственного первичного эталона единицы объемного расхода жидкости ГЭТ 64–74 с диапазоном расхода от 10^{-2} до $6,5 \cdot 10^{-2}$ м³/с (среднее квадратическое отклонение результата измерений (S_0), не превышающее $2 \cdot 10^{-4}$, неисключенная систематическая погрешность (Θ_0), не превышающая $7 \cdot 10^{-4}$, расширенная неопределенность измерений (U), не превышающая 0,1 %, при доверительной вероятности $P=0,95$). Принцип действия создания вынужденного течения жидкости в ГЭТ 64–74 базировался на формировании постоянного статического напора жидкости в измерительной линии. Для реализации этого технического решения вода забиралась насосами из бака-хранилища и поступала в резервуар (напорный бак с постоянным уровнем воды [2]), располагавшийся на фиксированной высоте относительно уровня земли. В резервуаре поддерживался постоянный уровень воды при помощи водосливной магистрали, через которую излишек воды возвращался обратно в бак-хранилище. Напорный поток воды проходил через измерительную линию, поверяемое СИ и направлялся переключателем потока в мерные баки (см. рис. 1а). По истечении интервала времени измерений переключатель потока направлял воду в бак-хранилище. Реализованный в ГЭТ 64–74 принцип создания вынужденного течения воды обеспечивал высокую стабильность расхода в напорном трубопроводе и измерительной линии. Однако величина избыточного давления воды в напорном трубопроводе была ограничена высотой гидрометрического столба жидкости.

Одновременно с ГЭТ 64–74 был создан и утвержден ГЭТ 63–74 с диапазоном расхода от 15 до 35 кг/с (среднее квадратическое отклонение результата измерений (S_0),

не превышающее $2 \cdot 10^{-4}$, неисключенная систематическая погрешность (Θ_0), не превышающая $7 \cdot 10^{-4}$, расширенная неопределенность измерений (U), не превышающая 0,1%, при доверительной вероятности $P=0,95$). В ГЭТ 63–74 был реализован градиентный метод создания напорного течения воды в трубопроводе и измерительной линии насосами (см. рис. 16). Величина избыточного давления определялась расходно-напорными характеристиками насосов. Однако, в случае градиентного метода создания напорного течения в трубопроводе и измерительной линии возникают значительные колебания расхода и давления жидкости, амплитуда и частота которых определяется, главным образом, конструкцией насоса и режимом его работы.

Основная цель создания Государственных первичных эталонов – это обеспечение единства измерений. В соответствии с законодательством, после утверждения ГЭТ 64–74 и ГЭТ 63–74 в 1976 г. были введены в действие соответствующие государственные поверочные схемы ГОСТ 8.145–75 и ГОСТ 8.142–75 (см. рис. 2). Данные общесоюзные поверочные схемы устанавливали назначение ГЭТ 64–74 и ГЭТ 63–74 и порядок передачи единиц расхода жидкости от них СИ с диапазонами объемного расхода от $3 \cdot 10^{-6}$ до $10 \text{ м}^3/\text{с}$ и массового расхода от $1 \cdot 10^{-3}$ до $2 \cdot 10^3 \text{ кг}/\text{с}$.

Активное развитие парка средств измерений, увеличение диапазона расходов привело к тому, что в феврале 1980 г. был утвержден и введен в действие Постановлением Госстандарта СССР Государственный

специальный эталон единицы объемного расхода воды ГЭТ 119–79 с диапазоном расхода от $2,8 \cdot 10^{-4}$ до $2,8 \cdot 10^{-3} \text{ м}^3/\text{с}$ (среднее квадратическое отклонение результата измерений (S_0), не превышающее $3 \cdot 10^{-4}$, неисключенная систематическая погрешность (Θ_0), не превышающая $5 \cdot 10^{-4}$), в котором вынужденное напорное течение воды осуществлялось градиентным методом (насосами). В 1981 г. была введена в действие соответствующая государственная поверочная схема ГОСТ 8.374–80 для СИ объемного расхода с диапазоном расхода от $2,8 \cdot 10^{-8}$ до $2,8 \cdot 10^{-2} \text{ м}^3/\text{с}$.

Последующие этапы совершенствования Государственных первичных эталонов обусловлены увеличением диапазона расходов, повышением точности воспроизведения единиц величин, а также возможностью воспроизведения других единиц величин – объема и массы жидкости в потоке. Таким образом, 04.03.2011 был утвержден Государственный первичный специальный эталон единицы объемного и массового расхода воды ГЭТ 119-2010 с диапазоном расхода от 0,01 до $50 \text{ м}^3/\text{ч}$ (т/ч) (среднее квадратическое отклонение результата измерений (S_0), не превышающее $1 \cdot 10^{-4}$, неисключенная систематическая погрешность (Θ_0), не превышающая $2 \cdot 10^{-4}$), в котором вынужденное напорное течение воды осуществлялось градиентным методом (насосами) [17]. Приказом Росстандарта от 22.11.2013 № 1690-ст межгосударственный стандарт ГОСТ 8.374-2013 введен в действие в качестве национального стандарта Российской Федерации с 01.07.2015,



а



б

Рис. 1. Внешний вид Государственного первичного эталона единицы объемного расхода жидкости ГЭТ 64 (а) и Государственный первичный эталон единиц массового расхода жидкости ГЭТ 63 (б)

Fig. 1. Appearance of the State Primary Standard of Units of Liquid Volume Flow Rate GET 64 (a) and State Primary Standard of Units of Mass Flow Rate of Liquid GET 63 (b)

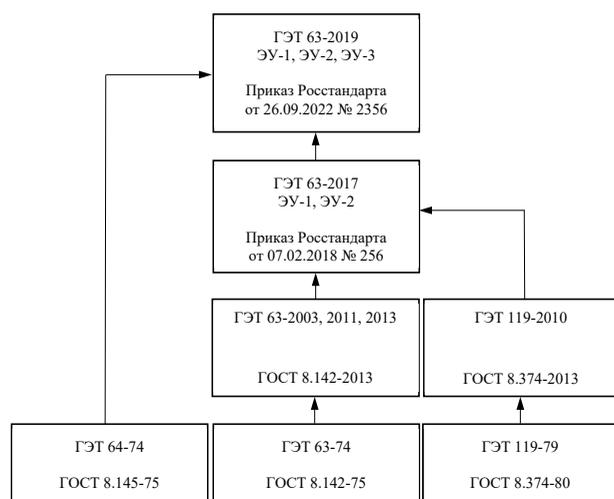


Рис. 2. Хронологическое древо создания эталонных установок (ЭУ) ГЭТ

Fig. 2. Chronological scheme of creation of reference installations (RIs) GET

который распространялся на государственную поверочную схему для СИ объемного и массового расходов воды с диапазоном расхода от 0,01 до 450 м³/ч (т/ч) и устанавливал порядок передачи единиц объемного и массового расходов (объема и массы) воды от ГЭТ 119-2010 СИ с помощью вторичных и рабочих эталонов с указанием погрешности и основных методов поверки.

Наряду с этим 27.01.2014 был утвержден Государственный первичный эталон ГЭТ 63–2013 для воспроизведения и хранения единиц массового и объемного расхода протекающей жидкости с диапазоном от 2,5 до 500 т/ч (м³/ч) (среднее квадратическое отклонение результата измерений (S_0), не превышающее $0,8 \cdot 10^{-4}$, неисключенная систематическая погрешность (Θ_0), не превышающая $1,8 \cdot 10^{-4}$, расширенная неопределенность измерений (U), не превышающая $3,65 \cdot 10^{-4}\%$, при доверительной вероятности $P=0,95$), в котором вынужденное напорное течение воды в трубопроводе и измерительной линии осуществлялось насосной группой. Неоднократное переутверждение ГЭТ-63 было выполнено в 2003 и 2010 гг. (см. рис. 2). После утверждения ГЭТ 63–2013 01.06.2014 был введен в действие приказом Росстандарта от 02.04.2014 № 302-ст межгосударственный стандарт ГОСТ 8.142-2013 для СИ с диапазоном расхода от 2,5 до 4500 т/ч и от 2,5 до 15000 м³/ч, и устанавливала порядок передачи единиц массового и объемного расходов жидкости от государственного первичного эталона вторичным и рабочим эталонам, а также СИ с указанием погрешностей и основных методов передачи единиц.

Стоит обратить внимание на исторический факт, что в общесоюзных поверочных схемах (ГОСТ 8.145–75, ГОСТ 8.142–75, ГОСТ 8.374–80) передача единиц величин расхода жидкости от государственных первичных эталонов СИ осуществлялась при непосредственном сличении или от эталонов и СИ, заимствованных из других поверочных схем, – методом косвенных измерений. Данное обстоятельство привело к тому, что для получения коммерческого преимущества в период первого десятилетия нового столетия изготовители поверочных установок вывели на рынок РФ поверочные установки с метрологическими характеристиками, рассчитанными методом косвенных измерений, превосходящими метрологические характеристики национальных эталонов. Однако метрологические характеристики данных поверочных установок с весовыми устройствами не находили удовлетворительного согласования с метрологическими характеристиками, определенными сличением при помощи эталона сравнения [1]. Результатом этого являлись конфликтные ситуации между производителями СИ и Государственными региональными центрами метрологии, а также нарушения нормативных документов в области коммерческого учета энергоносителей.

Для урегулирования конфликтных ситуаций и исключения их возникновения в будущем была разработана унифицированная Государственная поверочная схема, чтобы осуществлять передачу единиц величин расхода жидкости при непосредственном сличении или сличением при помощи эталона сравнения, т. е. проведение сличений рабочих эталонов единицы объемного (массового) расхода с использованием мер сравнения. Данный метод широко используется в международной метрологической практике, в том числе при сличении национальных эталонов единиц расхода и количества жидкости [8].

Другим недостатком в области обеспечения единства измерений в период первого десятилетия нового столетия было существование большого количества Государственных первичных эталонов (см. рис. 2) и соответствующих Государственных поверочных схем, что приводило к появлению большого количества вопросов у организаций–держателей эталонов единиц расходов и количества жидкостей. Кроме этого, проект государственной поверочной схемы, подготовленный в соответствии с требованиями Государственной системы обеспечения единства измерений, требовал в соответствии с пунктом 4.4 Р 50.2.078-2011 большого комплекта документов к первичному эталону, представляемого в Росстандарт для его утверждения. При первичной аттестации эталонов, согласно пункту 5.3 Постановления

Правительства от 23.09.2010 № 734, держатель эталона должен организовать проведение его поверки, которую выполняет в соответствии с Государственной поверочной схемой. Следовательно, у организаций-держателей эталонов возникал логический вопрос о выборе той или иной Государственной поверочной схемы. С аналогичной проблемой сталкивались разработчики локальных поверочных схем, ведь согласно пункту 1.2.4 ГОСТ 8.061–80 «...локальные поверочные схемы не должны противоречить Государственным поверочным схемам для средств измерений тех же физических величин».

Исторический экскурс развития эталонной базы измерений расхода и количества жидкости позволил установить значительные сходства между Государственными первичными эталонами как по диапазонам воспроизводимых расходов, так по принципу действия и метрологическим характеристикам. С учетом вышесказанного, а также с учетом мировых трендов было принято решение объединить эталоны в единый Государственный первичный эталон (комплекс эталонных установок). Такой шаг позволил провести унификацию Государственной поверочной схемы с целью создания обобщенной поверочной схемы, действующей взамен государственных поверочных схем, указанных на рис. 2.

С целью унификации Государственной поверочной схемы приказом Росстандарта от 26.07.2018 № 430-ст с 01.08.2018 на территории РФ отменено действие межгосударственных стандартов:

ГОСТ 8.142-2013 «Государственная система обеспечения единства измерений. Государственная поверочная схема для средств измерений массового и объемного расхода (массы и объема) жидкости»;

ГОСТ 8.145–75 «Государственная система обеспечения единства измерений. Государственный первичный эталон и общесоюзная поверочная схема для средств измерений объемного расхода жидкости в диапазоне $3 \cdot 10^{-6} \div 10 \text{ м}^3/\text{с}$ »;

ГОСТ 8.374-2013 «Государственная система обеспечения единства измерений. Государственная поверочная схема для средств измерений объемного и массового расхода (объема и массы) воды».

Решение об унификации Государственной поверочной схемы было принято научно-технической комиссией по метрологии и измерительной технике в 2016 г. Одно из ключевых решений по унификации Государственной поверочной схемы предложили сотрудники института, разработав новый документ, объединивший достоинства и устранивший недостатки существующих стандартов [4]. Проект нового документа прошел публичное обсуждение, в котором принимали участие специалисты

из Государственных научно-исследовательских метрологических институтов, Государственных региональных центров метрологии, представители нефтегазодобывающей отрасли, ведущих изготовителей СИ и поверочных установок. Итогом обсуждений стал приказ Росстандарта от 07.02.2018 № 256 о введении в действие Государственной поверочной схемы для средств измерений массы и объема жидкости в потоке, объема жидкости и вместимости при статических измерениях, массового и объемного расходов жидкости. Данную Государственную поверочную схему в части 1 и 2 возглавил Государственный первичный специальный эталон единиц массы и объема жидкости в потоке, массового и объемного расходов жидкости ГЭТ 63–2017.

ГЭТ 63–2017 предназначался для воспроизведения и хранения единиц массы и объема жидкости в потоке, массового и объемного расходов жидкости и передачи их вторичным эталонам, рабочим эталонам 1-го, 2-го и 3-го разрядов и средствам измерений в целях обеспечения единства измерений массы и объема жидкости в потоке, массового и объемного расходов жидкости. В состав ГЭТ 63–2017 вошли две эталонные установки ЭУ-1 и ЭУ-2 с диапазонами значений расхода от 2,5 до 500 т/ч ($\text{м}^3/\text{ч}$) и 0,01 до 50 т/ч ($\text{м}^3/\text{ч}$) соответственно (среднее квадратическое отклонение результата измерений (S_0), не превышающее $0,62 \cdot 10^{-4}$, неисключенная систематическая погрешность (Θ_0), не превышающая $2,9 \cdot 10^{-2}$, расширенная неопределенность измерений (U), не превышающая $3,3 \cdot 10^{-4}\%$, при доверительной вероятности $P=0,95$). Передача единиц количества и расхода жидкости от ГЭТ 63–2017 вторичным эталонам, рабочим эталонам 1-го, 2-го и 3-го разрядов и средствам измерений осуществлялась методами непосредственного сличения или сличения при помощи эталона сравнения.

Необходимость дальнейшего совершенствования метрологического обеспечения средств и систем измерений расхода и количества жидкости в настоящее время обусловлена стремительным темпом развития таких отраслей экономики страны, как топливно-энергетический комплекс, металлургия, химическая и пищевая промышленность, а также жилищно-коммунальное хозяйство. Потребности перечисленных отраслей экономики Российской Федерации стимулируют появление на рынке высокоточных средств измерений расхода и количества жидкости, количество которых превышает 10 000 единиц. В Федеральном информационном фонде по обеспечению единства измерений зарегистрировано порядка 500 типов СИ, предназначенных для измерений расхода и количества жидкости с диапазоном от $0,1 \cdot 10^{-2}$ до 2000 т/ч ($\text{м}^3/\text{ч}$) с пределами

допускаемой относительной погрешности, равными $\pm (0,05-0,25)\%$. Такое количество СИ способствует развитию и совершенствованию эталонной базы РФ. На период времени планируемого совершенствования ГЭТ 63–2017 в России существовало более 29 вторичных эталонов и более 300 рабочих эталонов 1-го, 2-го и 3-го разрядов, которые воспроизводили единицы расхода и количества жидкости с диапазоном расхода от $5 \cdot 10^{-3}$ до 2000 т/ч.

Отсутствие на тот момент отлаженной системы метрологического обеспечения измерений расхода и количества жидкости в потоке при значениях расхода более 500 т/ч ($\text{м}^3/\text{ч}$) вынуждало держателей высокоточных средств измерений осуществлять их поверку (калибровку) на зарубежных эталонах либо осуществлять поверку (калибровку) в нижней части диапазона измеряемых расходов и в дальнейшем распространять полученные результаты на весь диапазон измеряемых расходов. Прослеживаемость средств к Государственному первичному специальному эталону единиц массы и объема жидкости в потоке, массового и объемного расходов жидкости ГЭТ 63–2017 можно было осуществлять эталонными установками ЭУ-1 и ЭУ-2 только с диапазоном расходов от 0,01 до 500 т/ч ($\text{м}^3/\text{ч}$).

Для сохранения позиций РФ в мировом метрологическом сообществе, в первую очередь в группе промышленно развитых стран, и расширения сети отечественных научных организаций как уполномоченных институтов, обладающих эталонной аппаратурой высокого уровня, 07.12.2019 приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии № 3394 утвержден Государственный первичный специальный эталон единиц массы и объема жидкости в потоке, массового и объемного расходов жидкости ГЭТ 63–2019 (далее – ГЭТ 63–2019), в состав которого включена эталонная установка ЭУ-3, обеспечивающая воспроизведение единиц расхода с диапазоном от 5 до 2000 т/ч ($\text{м}^3/\text{ч}$) (от 1,39 до 556 кг/с) (среднее квадратическое отклонение результата измерений (S_0), не превышающее $1 \cdot 10^{-2}$, неисключенная систематическая погрешность (Θ_0), не превышающая $3 \cdot 10^{-2}$, расширенная неопределенность измерений (U), не превышающая 0,036%, при доверительной вероятности $P=0,95$).

В настоящее время на территории РФ с 01.10.2022 введена в действие Государственная поверочная схема для средств измерений массы и объема жидкости в потоке, объема жидкости и вместимости при статических измерениях, массового и объемного расходов жидкости, утвержденная приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 26.09.2022

№ 2356 (далее – ГПС). Данную ГПС в части 1 и 2 возглавляет ГЭТ 63–2019 (рис. 2).

Особенности передачи единиц массы и объема жидкости в потоке, массового и объемного расходов жидкости методом косвенных измерений

В ФГУП «ВНИИМ им. Д. И. Менделеева» поступает большое количество запросов, касающихся разъяснений возможности признания установок поверочных рабочими эталонами согласно ГПС, на основании результатов поверок, проведенных по методикам поверки, утвержденным в установленном порядке при испытаниях в целях утверждения типа.

Попытаемся более подробно разобраться в порядке передачи единиц массы и объема жидкости в потоке, массового и объемного расходов жидкости.

В соответствии с ч. 1 ст. 12 Федерального закона от 26.06.2008 № 102-ФЗ «Об обеспечении единства измерений» при утверждении типа средств измерений устанавливаются показатели точности, интервал между поверками средств измерений, а также методика поверки данного типа средств измерений.

В соответствии с п. 2 Положения об эталонах единиц величин, используемых в сфере государственного регулирования обеспечения единства измерений, утвержденного постановлением Правительства РФ от 23.11.2010 № 734, документом, устанавливающим порядок передачи единицы величины от государственного первичного эталона единицы величины эталонам единицы величины, имеющим более низкие показатели точности, и средствам измерений, является государственная поверочная схема.

Согласно п. 12 Положения об эталонах единиц величин, используемых в сфере государственного регулирования обеспечения единства измерений, утвержденного постановлением Правительства от 23.11.2010 № 734, оценка соответствия эталонов единиц величин обязательным требованиям к этим эталонам, осуществляется в формах первичной и периодической аттестации. Для средств измерений утвержденного типа, применяемых в качестве эталонов единиц величин, вместо первичной аттестации и периодической аттестации выполняется поверка в соответствии с установленными для них методиками поверки средств измерений с учетом требований поверочных схем.

В соответствии с ч. 1 ГПС ГЭТ 63–2019 применяют для передачи единиц массы и объема жидкости в потоке, массового и объемного расходов жидкости вторичным эталонам, рабочим эталонам 1-го, 2-го и 3-го

разрядов методами непосредственного сличения или сличения при помощи эталона сравнения.

В целях обеспечения единообразия использования косвенных методов измерений при передаче единиц величин в соответствии с ГПС, а также на основании рекомендаций Научно-технической комиссии по метрологии и измерительной технике Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии специалистами института разработана, апробирована и публично обсуждена методика передачи единиц массы и объема жидкости в потоке, массового и объемного расходов жидкости методом косвенных измерений – МИ 3665–2022.

В соответствии с п. 5.1.2.1 ГПС передача единиц величин установкам поверочным с весовыми устройствами (рабочим эталонам 1-го, 2-го и 3-го разрядов) от эталонов, заимствованных из других государственных поверочных схем, осуществляется методом косвенных измерений в соответствии с МИ 3665–2022.

МИ 3665–2022 базируется на программе исследования метрологических характеристик Государственного первичного специального эталона единиц массы и объема жидкости в потоке, массового и объемного расходов жидкости ГЭТ 63–2019 [9], положениях документов, в которых изложены общепринятые способы выражения точности эталонов, общие технических и метрологических требования к эталонам (ГОСТ 8.381–2009), принципы построения методик и требования к уравнениям измерений (ГОСТ 8.909–2016), которые одинаково применимы не только к вторичным эталонам, а также и к рабочим эталонам 1-го, 2-го и 3-го разрядов, ГОСТ Р 8.885–2015, и требования к проверке защиты программного обеспечения (ГОСТ Р 8.654–2015). Кроме этого, учитывались рекомендации международного стандарта ISO 4185:1980 и опыт эксплуатации национальных эталонов, а также действующие в настоящее время в РФ методики калибровки установок. Помимо этого, были учтены экспериментальные и численные исследования Engel R. и Baade H. [10–12], T. Shimada [13], Фафурина В., Корнеева Р. и др. [14, 15].

Подробный реалистический анализ статической модели измерений (1–4) в [10–12] показал, что из-за динамических воздействий на единицы величин данную модель необходимо преобразовать в более всеобъемлющую динамичную модель измерений. При разработке МИ 3665–2022 был охвачен весь комплекс влияющих факторов (как статических, так и динамических).

Принцип действия установок поверочных с весовыми устройствами (далее – установок) базируется на гравиметрическом методе определения конечной

массы (объема) жидкости, содержащейся в весовом устройстве, отнесенной к времени заполнения весового устройства потоком жидкости, который направляется с помощью переключателя потока. В данных установках реализуется метод статического взвешивания.

Расчет массового (т/ч) и объемного (м³/ч) расходов жидкости, массы (τ) и объема (V) жидкости в потоке осуществляются согласно уравнениям измерений:

$$Q_M = \frac{M_{\text{вы}}}{\tau} \cdot \frac{1 - \frac{\rho_a}{\rho_r}}{1 - \frac{\rho_a}{\rho_{\text{жа}}}}, \quad (1)$$

$$Q_V = \frac{M_{\text{вы}}}{\tau \cdot \rho_{\text{ж}}} \cdot \frac{1 - \frac{\rho_a}{\rho_r}}{1 - \frac{\rho_a}{\rho_{\text{жа}}}}, \quad (2)$$

$$M_{\text{изм}} = M_{\text{вы}} \cdot \frac{1 - \frac{\rho_a}{\rho_r}}{1 - \frac{\rho_a}{\rho_{\text{жа}}}}, \quad (3)$$

$$V = \frac{M_{\text{вы}}}{\rho_{\text{ж}}} \cdot \frac{1 - \frac{\rho_a}{\rho_r}}{1 - \frac{\rho_a}{\rho_{\text{жа}}}}, \quad (4)$$

где $M_{\text{вы}}$ – масса жидкости по показаниям весового устройства без учета поправки на плавучесть воздуха, кг; ρ_a – плотность воздуха, кг/м³; ρ_r – плотность эталонных гирь, кг/м³; $\rho_{\text{жа}}$ – плотность жидкости при атмосферном давлении, кг/м³; $\rho_{\text{ж}}$ – плотность жидкости при избыточном давлении в трубопроводе, кг/м³; $M_{\text{изм}}$ – масса по показаниям измерительного канала массы жидкости, с учетом поправки на плавучесть воздуха, кг; τ – интервал времени измерений, с.

Плотность воды при атмосферном давлении и избыточном давлении в трубопроводе определяют косвенным методом как функциональные зависимости вида $\rho_{\text{жа}} = f(T)$ и $\rho_{\text{ж}} = f(T, P)$, где T – температура (°C) и P – избыточное давление воды соответственно. Данная функция составляется на основе лабораторного анализа воды в рабочем диапазоне температуры с равномерным шагом приращения 0,1 °C.

Плотность воздуха определяют косвенным методом как функциональную зависимость вида $\rho_a = f(h_a, T_a, P_a)$, где h_a , T_a и P_a – относительная влажность (%), температура (°C) и барометрическое давление (гПа) воздуха соответственно. Данная функция определена

гравиметрическим методом с использованием формулы состояния CIPM-2017 [16]:

$$\rho_a = \frac{0,34848 \cdot P_a - 0,009024 \cdot h_a \cdot e^{0,0612 \cdot T_a}}{273,15 + T_a}. \quad (5)$$

Согласно уравнению измерений (1), основными источниками неопределенности установки как части статической модели измерений [10] являются: измерительный канал массы жидкости, измерительный канал интервалов времени, измерительный канал плотности воздуха и измерительный канал плотности жидкости. Каждая единица измерений, входящих в уравнение (1), представляет единицу международной системы единиц SI [10] и прослеживается к соответствующему Государственному первичному эталону.

Исследования [9–15], выполненные зарубежными и отечественными исследователями, показали, что существенными источниками неопределенности измерений расхода жидкости являются динамические воздействия. Поэлементный подход прослеживаемости единиц количества и расхода жидкости соответствующим единицам международной системы SI, с учетом динамических факторов, позволил установить действительные метрологические характеристики поверочной установки. Установлено, что метрологические характеристики, определенные согласно рекомендациям, изложенным в ISO 4185, не соответствуют метрологическим характеристикам поверочных установок, определенным методом сличения при помощи эталона сравнения.

Основным отличием положений МИ 3665–2022 от положений международного стандарта ISO 4185 является комплексная всесторонняя оценка динамических факторов, влияющих на метрологические характеристики установки. В первую очередь, в МИ 3665–2022 учтены источники неопределенности, обусловленные колебаниями расхода, температуры и давления жидкости в напорном трубопроводе. В МИ 3665–2022 также учтены источники неопределенности, обусловленные степенью заполнения среза сопла дивертора жидкостью и профилем скорости потока жидкости в срезе сопла дивертора. Только в этом случае метрологические характеристики установки, определенные методом косвенных измерений, удовлетворительно согласуются с метрологическими характеристиками, определенными методом сличения при помощи эталона сравнения. В то время как при оценке метрологических характеристик большинства установок, эксплуатируемых в Российской Федерации, учитывается только одновременность срабатывания переключателя потока.

Согласно вышеизложенному, основными источниками неопределенности измерений установки как всеобъемлющей динамической системы измерений [10, 14, 15] являются:

- Измерительный канал массы жидкости:
 - весовое устройство;
 - динамические факторы;
 - колебания расхода жидкости;
 - степень заполнения среза сопла дивертора жидкостью;
 - профиль скорости потока жидкости в срезе сопла дивертора;
 - эффект временной задержки сигналов «старт» и «стоп» между измерительным контроллером установки и исследуемым расходомером;
 - неравномерность движения дивертора при прямом и обратном ходах;
 - одновременность и прямого и обратного ходов;
 - разбрызгивание жидкости при переключениях;
 - утечка жидкости (перетекания, протечки).
- Измерительный канал интервалов времени измерений:
 - формирование интервала времени измерений.
- Измерительный канал плотности воздуха:
 - температура окружающего воздуха;
 - относительная влажность окружающего воздуха;
 - атмосферное давление.
- Измерительный канал плотности жидкости:
 - температура жидкости;
 - абсолютное давление жидкости.

Описанные источники неопределенности характерны для установок, находящихся в эксплуатации на территории Российской Федерации, подлежащих первичной и периодической аттестации. Для минимизации основных источников неопределенности необходимо внедрять в конструкцию установки систем стабилизации расхода жидкости и термостабилизации жидкости. Требуется исправление геометрии проточной части сопла переключателя потока. Данные изменения в конструкции эксплуатируемых установок не вызывают интереса у изготовителей и владельцев, так как требуют больших экономических (финансовых) затрат. Соответственно, возникает необходимость в оценке основных источников неопределенности, обусловленных динамическими факторами, для определения действительных метрологических характеристик установки.

Апробация МИ 3665–2022 выполнена на 7 различных установках, имеющих индивидуальные метрологические, технические и режимные характеристики. Разработанная МИ 3665–2022а позволяет определить метрологические

характеристики установки при первичной поверке (при условии, что первичная поверка методом косвенных измерений выполнена совместно с методом сличения при помощи эталона сравнения) и при периодической поверке (только метод косвенных измерений, без метода сличения при помощи эталона сравнения).

Для обеспечения возможности применения МИ 3665–2022 в процессе поверки установок необходимо внести изменения в сведения об установках, опубликованных в разделе «Утвержденные типы средств измерений» Федерального информационного фонда по обеспечению единства измерений, в части методики поверки в соответствии с порядком, изложенным в документе «Об утверждении порядка установления и изменения интервала между поверками средств измерений, порядка установления, отмены методик поверки и внесения изменений в них, требований к методикам поверки средств измерений», утвержденным Приказом Минпромторга России от 28.08.2020 № 2907.

В соответствии с ГПС у поверочных установок должны быть нормированы доверительные границы суммарной погрешности, в случае отсутствия данных характеристик необходимо внести изменения в описание типа в соответствии с Порядком, изложенным в документе, утвержденном Приказом Минпромторга России от 28.08.2020 № 2905.

На основании вышеизложенного можно сделать следующие выводы.

1. Установку можно признать в качестве рабочего эталона по ГПС на основании результатов поверки по МИ 3665–2022 при условии, что в методику поверки внесены соответствующие изменения и у установки поверочной нормированы доверительные границы суммарной погрешности.

2. В случае несоответствия методики поверки поверочной установки требованию подпункта 5.1.2.1 ГПС и если у установки не нормированы доверительные границы суммарной погрешности, установка может быть поверена по действующей методике поверки, но только как

средство измерений без указания соответствия определенному разряду по ГПС.

3. В случае отсутствия возможности внесения изменений в методику поверки, а также изменений, влияющих на метрологические характеристики (нормирования доверительных границ суммарной погрешности) установки, существует возможность провести первичную аттестацию в качестве эталона единиц величин в соответствии с Положением об эталонах единиц величин, используемых в сфере государственного регулирования обеспечения единства измерений, утвержденным Постановлением Правительства Российской Федерации от 23.09.2010 № 734 и Приказом Министерства промышленности и торговли Российской Федерации от 11.02.2020 № 456.

Заключение

Рассмотрены исторические и метрологические аспекты развития системы метрологического обеспечения при передаче единиц массы и объема жидкости в потоке, массового и объемного расходов жидкости СИ от ГЭТ 63–2019 в РФ. Разъяснены методологические подходы, используемые при наличии воздействий на статическую модель измерений расхода и количества жидкости, обусловленные динамическими изменениями основных параметров потока жидкости и гидродинамическими особенностями при истечении потока жидкости из среза сопла переключателя потока.

Благодарности: Это исследование не получало финансовой поддержки в виде гранта от какой-либо организации государственного, коммерческого или некоммерческого сектора.

Acknowledgments: This research did not receive financial support in the form of a grant from any governmental, for-profit, or non-profit organizations.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Тайбинский А. С., Фишман И. И., Хомяков Г. Д. Роль и место ФГУП «ВНИИР» в обеспечении единства измерений жидкостей и газов // Приборы. 2016. № 8 (194). С. 8–14.
2. Напорный бак постоянного уровня / А. А. Когогин [и др.]. Патент на изобретение RU2429452 C1, 20.09.2011. Заявка № 2009148841/28 от 28.12.2009.
3. Государственный первичный специальный эталон единицы объемного и массового расхода воды ГЭТ 119-2010 / А. А. Когогин [и др.] // Мир измерений. 2011. № 8. С. 32–35.
4. Атаева А. И., Тухватуллин А. Р., Тухватуллин Р. Р. Эталоны и государственные поверочные схемы для средств измерения объема и массы жидкости, объемного и массового расходов жидкости. Унификация государственных поверочных схем // Приборы. 2016. № 12 (198). С. 34–37.

5. Проблемы аттестации эталонов единиц массового и объемного расходов жидкости / *Р. А. Корнеев [и др.]* // Автоматизация, телемеханизация и связь в нефтяной промышленности. 2013. № 2. С. 3–6.
6. *Корнеев Р. А., Тухватуллин А. Р.* Обеспечение прослеживаемости средств измерений расхода и количества протекающей жидкости к государственным первичным эталонам // *Приборы*. 2015. № 4 (178). С. 40–43.
7. Государственная поверочная схема для средств измерений массы и объема жидкости в потоке, объема жидкости и вместимости при статических измерениях, массового и объемного расходов жидкости / *Атаева А. И. [и др.]* // Законодательная и прикладная метрология. 2018. № 5 (156). С. 17–20.
8. Final report on supplementary comparison of national standards for liquid flow COOMET.M.FF-S2 (COOMET Project 406/UA/07) / *Frahm E. [et al.]* // *Metrologia*. 2020. Vol. 57(1 A). P. 07023. <https://doi.org/10.1088/0026-1394/57/1A/07023>
9. *Tukhvatullin A. R., Shchelchkov A. V., Fafurin V. A.* GET 63–2019: State primary special standard of units of mass and volume of liquid in a flow and of mass and volume flow rates of a liquid // *Measurement Techniques*. 2021. Vol. 64(2). P. 79–85. <https://doi.org/10.1007/s11018-021-01900-w>
10. *Engel R., Baade H-J.* Impacts upon the measurement uncertainty of liquid-flow facilities originating from random-like variations of the flow parameters // 8th International symposium on fluid flow measurement, 20–22 June, 2012. Colorado, USA. Springs, 2012.
11. *Engel R., Baade H-J.* Model-based fluid diverter analysis for improved uncertainty determination in liquid flow calibration facilities, exemplified with PTB's «Hydrodynamic Test Field» // 14th International flow measurement conference FLOMEKO 2007, 18–21 September 2007. At: Johannesburg, South Africa, 2007. <https://doi.org/10.13140/2.1.2746.9603>
12. *Engel R., Baade H-J.* Model-based flow diverter analysis for an improved uncertainty determination in liquid flow calibration facilities // *Measurement Science and Technology*. 2010. Vol. 21, № 2. P. 025401. <https://doi.org/10.1088/0957-0233/21/2/025401>
13. Development of a new diverter system for liquid flow calibration facilities / *T. Shimada [et al.]* // *Flow Measurement and Instrumentation*. 2003. Vol. 14, № 3. P. 89–96. [https://doi.org/10.1016/S0955-5986\(03\)00016-5](https://doi.org/10.1016/S0955-5986(03)00016-5)
14. Assessment of influence of flow diverter on the metrological characteristics of calibration devices used for the units of mass and unit of volume of a liquid in a flow and of mass and volume discharges of liquid / *R. A. Korneev [et al.]* // *Measurement Techniques*. 2019. Vol. 62, № 4. P. 347–353. <https://doi.org/10.1007/s11018-019-01628-8>
15. Measurement uncertainties estimation introduced by the diverter into the budget of standard uncertainties / *R. A. Korneev [et al.]* // 18th International flow measurement conference FLOMEKO 2019, 26–28 June 2019. Lisbon, 2019. P. 161254.
16. Revised formula for the density of moist air (CIPM-1987) / *A. Picard [et al.]* // *Metrologia*. 2008. Vol. 45. P. 149–155. <https://doi.org/10.1088/0026-1394/45/2/004>
17. Государственный первичный специальный эталон единицы объемного и массового расхода воды ГЭТ 119-2010 / *В. Г. Соловьев [и др.]* // *Мир измерений*. 2011. № 8. С. 32–35.

REFERENCES

1. Taibinskii A. S., Fishman I. I., Khomiakov G. D. The role and place of FSUE «VNIIR» in ensuring the uniformity of measurements of liquids and gases. *Pribory*. 2016;8(194):8–14. (In Russ.).
2. Kogogin A. A., Fishman I. I., Varsegov V. L., Komissarov N. V., Malyshev S. L., Petrov V. N. et al. Constant level pressure tank. Patent RU2429452 C1, 20.09.2011. (In Russ.).
3. Kogogin A. A., Fishman I. I., Varsegov V. L., Komissarov N. V., Malyshev S. L., Petrov V. N. et al. State primary special standard of the unit of volumetric and mass flow of water GET 119-2010. *Mir Izmerenij*. 2011;(8):32–35.
4. Ataeva A. I., Tuhvatullin A. R., Tuhvatullin R. R. Standards and state verification schemes for measuring instruments for volume and mass of liquid, volumetric and mass flow rates of liquid. Unification of state verification schemes. *Pribory*. 2016;12(198):34–37.
5. Korneev R. A., Kolodnikov A. V., Nigmatullin R. R., Tuhvatullin A. R. Problems of unit standards qualification of mass and volumetric flow rate. *Automation, Telemechanization and Communication in Oil Industry*. 2013;2:3–6.
6. Korneev R. A., Tuhvatullin A. R. Ensuring the traceability of means of measuring the flow rate and the amount of flowing liquid to state primary standards. *Pribory*. 2015;4(178):40–43.
7. Ataeva A. I., Korneev R. A., Tuhvatullin A. R., Nigmatullin R. R. State verification scheme for measuring instruments of mass and volume of liquid in a stream, volume of liquid and capacity in static measurements, mass and volumetric flow rates of liquid. *Zakonodatel'naja i Prikladnaja Metrologija*. 2018;5(156):17–20.
8. *Frahm E., Mickan B., Gulyuk V., Reut G., Zigmantas G, Benkova, M. et al.* Final report on supplementary comparison of national standards for liquid flow COOMET.M.FF-S2 (COOMET Project 406/UA/07). *Metrologia*. 2020;57(1A):07023. <https://doi.org/10.1088/0026-1394/57/1A/07023>
9. *Tukhvatullin A. R., Shchelchkov A. V., Fafurin V. A.* GET 63–2019: State primary special standard of units of mass and volume of liquid in a flow and of mass and volume flow rates of a liquid. *Measurement Techniques*. 2021;64(2):79–85. <https://doi.org/10.1007/s11018-021-01900-w>
10. *Engel R., Baade H-J.* Impacts upon the measurement uncertainty of liquid-flow facilities originating from random-like variations of the flow parameters. In: 8th International symposium on fluid flow measurement, 20–22 June, 2012. Colorado, USA. Springs, 2012.
11. *Engel R., Baade H-J.* Model-based fluid diverter analysis for improved uncertainty determination in liquid flow calibration facilities, exemplified with PTB's «Hydrodynamic Test Field». In: 14th International flow measurement conference FLOMEKO 2007, 18–21 September 2007. At: Johannesburg, South Africa, 2007. <https://doi.org/10.13140/2.1.2746.9603>

12. Engel R., Baade H.-J. Model-based flow diverter analysis for an improved uncertainty determination in liquid flow calibration facilities. *Measurement Science and Technology*. 2010;21(2): 025401. <https://doi.org/10.1088/0957-0233/21/2/025401>
13. Shimada T., Oda S., Terao Y., Takamoto M. Development of a new diverter system for liquid flow calibration facilities. *Flow Measurement and Instrumentation*. 2003;14(3):89–96. [https://doi.org/10.1016/S0955-5986\(03\)00016-5](https://doi.org/10.1016/S0955-5986(03)00016-5)
14. Korneev R. A., Tukhvatullin A. R., Fafurin V. A., Shchelchkov A. V. Assessment of influence of flow diverter on the metrological characteristics of calibration devices used for the units of mass and unit of volume of a liquid in a flow and of mass and volume discharges of liquid. *Measurement Techniques*. 2019;62(4):347–353. <https://doi.org/10.1007/s11018-019-01628-8>
15. Korneev R. A., Tukhvatullin A. R., Fafurin V. A., Shchelchkov A. V., Ataeva A. I. Measurement uncertainties estimation introduced by the diverter into the budget of standard uncertainties. In: *18th International flow measurement conference FLOMEKO 2019*, 26–28 June 2019. Lisbon, 2019. P. 161254.
16. Picard A., Davis R., Gläser M., Fujii K. Revised formula for the density of moist air (CIPM-1987). *Metrologia*. 2008;45:149–155. <https://doi.org/10.1088/0026-1394/45/2/004>
17. Solovev V. G., Fishman I. I., Khomiakov G. D., Tukhvatullin A. R. State primary special standard of the unit of volumetric and mass flow of water GET 119-2010. *Mir izmerenii*. 2011;(8): 32–35.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

ISO 4185:1980 Measurement of liquid flow in closed conduits – Weighing method. Available at: <https://www.iso.org/standard/9959.html>

ГОСТ 8.061–80 Государственная система обеспечения единства измерений. Поверочные схемы. Содержание и построение = State system for ensuring the uniformity of measurements. Verification schedules. Scope and layout. ИПК Издательство стандартов, 2002. 11 с.

ГОСТ 8.142–75 Государственная система обеспечения единства измерений. Государственный первичный эталон и общесоюзная поверочная схема для средств измерений массового расхода жидкости в диапазоне от 1×10 в ст. минус 3 до 2×10 в ст. 3 кг/с = State system for ensuring the uniformity of measurements. State primary standard and all-union verification schedule for means measuring mass flow of liquid within the range of 1×10 in minus 3 degree up to 2×10 in 3 degree kg/s . М.: Издательство стандартов, 1975. 8 с.

ГОСТ 8.142-2013 Государственная система обеспечения единства измерений. Государственная поверочная схема для средств измерений массового и объемного расхода (массы и объема) жидкости = State system for insuring the uniformity of measurements. The national traceability chain for instruments measuring the mass and volumetric (the mass and the volume) flow of liquid. М.: Стандартиформ, 2019. 8 с.

ГОСТ 8.145–75 Государственная система обеспечения единства измерений. Государственный первичный эталон и общесоюзная поверочная схема для средств измерений объемного расхода жидкости в диапазоне от 3×10 в ст. минус 6 до 10 куб.м/с = State system for ensuring the uniformity of measurements. State primary standard and all-union verification schedule for means measuring volumetric flow of liquids within the range of 3×10 in minus 6 degree up to $10 \text{ m}^3/\text{sec}$. М.: Издательство стандартов, 1975.

ГОСТ 8.374–80 Государственная система обеспечения единства измерений. Государственный специальный эталон и общесоюзная поверочная схема для средств измерений объемного расхода воды в диапазоне от $2,8 \times 10$ в ст. минус 8 до $2,8 \times 10$ в ст. минус 2 м куб./с = State system for ensuring the uniformity of measurements. State special standard and all-union verification schedule for means measuring volumetric flow of water within the range of $2,8 \times 10$ in minus 8 degree up to $2,8 \times 10$ in minus 2 degree m^3/sec . М.: Издательство стандартов, 1980. 7 с.

ГОСТ 8.374-2013 Государственная поверочная схема для средств измерений объемного и массового расхода (объема и массы) воды = State system for insuring the uniformity of measurements. State verification schedule for instruments measuring the volumetric and mass flow (volume and mass) of water. М.: Стандартиформ, 2014. 6 с.

ГОСТ 8.381-2009 Государственная система обеспечения единства измерений. Эталоны. Способы выражения точности = State system for ensuring the uniformity of measurements. Standards. Ways for expressing the accuracy. М.: Стандартиформ, 2019. 22 с.

ГОСТ Р 8.654-2015 Государственная система обеспечения единства измерений. Требования к программному обеспечению средств измерений. Основные положения = State system for ensuring the uniformity of measurements. Requirements for software of measuring instruments. Main principles. М.: Стандартиформ, 2019. 14 с.

ГОСТ Р 8.885-2015 Государственная система обеспечения единства измерений. Эталоны. Основные положения = State system for ensuring the uniformity of measurements. Measurement standards. Basic principles. М.: Стандартиформ, 2019. 10 с.

ГОСТ 8.909-2016 Государственная система обеспечения единства измерений. Вторичные эталоны единиц массового и объемного расходов, массы и объема жидкости. Основные метрологические и технические требования = State system for insuring the uniformity of measurements. Secondary standards of units of mass and volumetric flow rate, mass and volume of fluid. General metrological and technical requirements. М.: Стандартиформ, 2019. 15 с.

ГЭТ 63 Государственный первичный специальный эталон единиц массы и объема жидкости в потоке, массового и объемного расходов жидкости / институт-хранитель ФГУП «ВНИИМ им. Д. И. Менделеева» // Федеральный информационный фонд по обеспечению единства измерений: официальный сайт. URL: <https://fgis.gost.ru/fundmetrology/registry/12/items/1365156>

ГЭТ 64 Государственного первичного эталона единицы объемного расхода жидкости / институт-хранитель ВНИИР – филиал ФГУП «ВНИИМ им. Д. И. Менделеева» // ВНИИР – филиал ФГУП «ВНИИМ им. Д. И. Менделеева»: официальный сайт.

URL: <https://vniir.org/standards/get-63-2019/>

МИ 3665–2022 Рекомендация. Государственная система обеспечения единства измерений. Установки поверочные. Методика поверки.

P 50.2.078-2011 Порядок подготовки к утверждению государственных первичных эталонов единиц величин = State system for ensuring the uniformity of measurements. Procedure of preparation for approval of state primary standards of measurement units. М.: Стандартинформ, 2012. 23 с.

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>

Об утверждении Государственной поверочной схемы для средств измерений массы и объема жидкости в потоке, объема жидкости и вместимости при статических измерений, массового и объемного расходов жидкости: Приказ Росстандарта от 7 февраля 2018 № 256 // ВНИИР – филиал ФГУП «ВНИИМ им. Д. И. Менделеева»: официальный сайт.

URL: <https://gost.ru/portal/gost/home/activity/documents/orders#/order/44963>

Об отмене действия межгосударственных стандартов на территории Российской Федерации: Приказ Росстандарта от 26 июля 2018 № 430-ст // Юридическая информационная система «Легалакт – законы, кодексы и нормативно-правовые акты Российской Федерации»: официальный сайт. URL: <https://legalacts.ru/doc/prikaz-rosstandarta-ot-26072018-n-430-st-ob-otmene-deistvija/>

Об утверждении требований к содержанию и построению государственных поверочных схем и локальных поверочных схем, в том числе к их разработке, утверждению и изменению, требований к оформлению материалов первичной аттестации и периодической аттестации эталонов единиц величин, используемых в сфере государственного регулирования обеспечения единства измерений, формы свидетельства об аттестации эталона единицы величины, требований к оформлению правил содержания и применения эталона единицы величины, формы извещения о непригодности эталона единицы величины к его применению: Приказ Минпромторга России от 11 февраля 2020 № 456 // Официальный интернет-портал правовой информации: официальный сайт. URL: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202008250060>

Об эталонах единиц величин, используемых в сфере государственного регулирования обеспечения единства измерений (В редакции Постановления Правительства Российской Федерации от 21.10.2019 № 1355): Постановление Правительства Российской Федерации от 23 ноября 2010 № 734 // Правительство Российской Федерации: официальный сайт.

URL: <http://government.ru/docs/all/74069/>

Распоряжение Правительства Российской Федерации от 17.04.2019 № 766-р // Электронный фонд правовых и нормативно-технических документов: официальный сайт. URL: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001201904190005>

Об утверждении приоритетных направлений развития науки, технологий и техники в Российской Федерации и перечня критических технологий Российской Федерации: Указ Президента Российской Федерации от 7 июля 2011 № 899 // Электронный фонд правовых и нормативно-технических документов: официальный сайт.

URL: <http://pravo.gov.ru/proxy/ips/?docbody=&nd=102149065>

Об утверждении перечней правовых актов и их отдельных частей (положений), содержащих обязательные требования, соблюдение которых оценивается при проведении мероприятий по контролю в рамках осуществления федерального государственного метрологического надзора и государственного контроля (надзора) за соблюдением обязательных требований национальных стандартов и технических регламентов: Приказ Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 30 мая 2019 № 1191.

О введении в действие межгосударственного стандарта: Приказ Росстандарта от 22 ноября 2013 № 1690-ст // Юридическая информационная система «Легалакт – законы, кодексы и нормативно-правовые акты Российской Федерации»: официальный сайт. URL: <https://legalacts.ru/doc/prikaz-rosstandarta-ot-22112013-n-1690-st-o-vvedenii-v/>

Об утверждении Государственной поверочной схемы для средств измерений массы и объема жидкости в потоке, объема жидкости и вместимости при статических измерениях, массового и объемного расходов жидкости: Приказ Росстандарта от 26 сентября 2022 № 2356 // АО «Кодекс»: официальный сайт. URL: <https://docs.cntd.ru/document/351933636>

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: Приказ Минпромторга России от 28 августа 2020 № 2905 // Официальный интернет-портал правовой информации: официальный сайт.

URL: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202011230062>

Об утверждении порядка установления и изменения интервала между поверками средств измерений, порядка установления, отмены методик поверки и внесения изменений в них, требований к методикам поверки средств измерений : Приказ Минпромторга Российской Федерации от 28 августа 2020 № 2907 // Официальный интернет-портал правовой информации: официальный сайт. URL: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202010260016>

Об утверждении государственного первичного специального эталона единиц массы и объема жидкости в потоке, массового и объемного расходов жидкости : Приказ Росстандарта от 7 декабря 2019 № 3394 // КонсультантПлюс: официальный сайт. URL: <https://www.consultant.ru/cons/cgi/online.cgi?req=doc&base=EXP&n=575861#3xuKoeT4EQ6UsBSr>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ

Корнеев Роман Александрович – начальник научно-исследовательского отдела метрологического обеспечения средств и систем измерений расхода и количества жидкости, ВНИИР – филиал ФГУП «ВНИИМ им.Д.И.Менделеева»

Россия, 420088, Республика Татарстан, г. Казань, ул. 2-я Азинская, д. 7а

e-mail: rak_1985@mail.ru

<https://orcid.org/0009-0005-2078-6850>

INFORMATION ABOUT THE AUTHOR

Roman A. Korneev – Head of the Research Department of Metrological Support of Means and Systems for Measuring the Flow and Quantity of Liquid, VNIIR – Affiliated Branch of D. I. Mendeleev Institute for Metrology

7a st. 2nd Azinskaya, Kazan, 420088, Russia

e-mail: rak_1985@mail.ru

<https://orcid.org/0009-0005-2078-6850>

СТАНДАРТНЫЕ ОБРАЗЦЫ

Научная статья

УДК 544.08

<https://doi.org/10.20915/2077-1177-2023-19-3-21-29>



Биологические стандартные образцы: актуальные вопросы разработки и порядка аттестации

В. И. Гегечкори  , А. А. Шатилина , Н. А. Шульга,
Я. Д. Петухова, В. В. Смирнов , Г. В. Раменская 

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова (Сеченовский Университет)»,
Москва, Россия

 vgegechkori@gmail.com

Аннотация: Современные международные требования в сфере стандартизации лекарственных средств определяют актуальность разработки стандартных образцов (СО) для контроля качества лекарственных препаратов различного происхождения, в том числе и биологического. В связи со сложностью мониторинга качества биопрепаратов, обусловленной вариабельностью используемых биологических систем, первоочередной является разработка и аттестация биологических СО. Целью данного обзора является изложение порядка разработки и аттестации биологических СО, включая рассмотрение общих принципов проведения испытаний и расчета метрологических характеристик, на основании анализа отечественной и зарубежной нормативной базы по СО.

Ключевые слова: биологические стандартные образцы, контроль качества лекарственных средств, биологические лекарственные средства, аттестация стандартных образцов, Государственная фармакопея РФ

Ссылка при цитировании: Биологические стандартные образцы: актуальные вопросы разработки и порядка аттестации / В. И. Гегечкори [и др.] // Эталоны. Стандартные образцы. 2023. Т. 19, № 3. С. 21–29. <https://doi.org/10.20915/2077-1177-2023-19-3-21-29>

Статья поступила в редакцию 18.10.2022; одобрена после рецензирования 08.12.2022; принята к публикации 25.04.2023.

REFERENCE MATERIALS

Research Article

Biological Reference Materials: Topical Issues of Development and Certification Procedure

Vladimir I. Gegechkori  , Anastasia A. Shatilina , Nikolai A. Shulga, Yaroslava D. Petukhova,
Valery V. Smirnov , Galina V. Ramenskaya 

I. M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health
of the Russian Federation (Sechenov University), Moscow, Russia

 vgegechkori@gmail.com

Abstract: Modern international requirements in the field of drug standardization determine the relevance of the development of reference materials (RMs) for quality control of medicinal products of various origins, including biological ones. Due to the complexity of monitoring the quality of biological products caused by the variability of the biological systems used, the development and certification of biological RMs is a priority. The purpose of this review is to describe the procedure for the development and certification of biological RMs, including consideration of the general principles for testing and calculating metrological characteristics based on an analysis of the domestic and foreign regulatory framework for RMs.

Keywords: biological reference materials, quality control of medicinal products, biological medicinal products, certification of reference materials, State Pharmacopoeia of the Russian Federation

For citation: Gegechkori V. I., Shatilina A. A., Shulga N. A., Petukhova Ya. D., Smirnov V. V., Ramenskaya G. V. Biological reference materials: topical issues of development and certification procedure. *Measurement Standards. Reference Materials*. 2023;19(3):21–29. <https://doi.org/10.20915/2077-1177-2023-19-3-21-29>

The article was submitted 18.10.2022; approved after reviewing 08.12.2022; accepted for publication 25.04.2023.

Введение

Современный подход к контролю качества лекарственных средств (ЛС) подразумевает применение высокочувствительных и высокоспецифичных физических, физико-химических и биологических методов анализа, предусматривающих использование соответствующих стандартных образцов (СО) [1]. В соответствии с общей фармакопейной статьей (ОФС): «Стандартный образец – это материал или вещество, обладающее однородностью по одному или нескольким количественным показателям качества материала при оценке методики измерения или калибровке прибора» [2].

Обобщенная классификация СО по различным критериям приведена в табл. 1.

Главное предназначение СО заключается в обеспечении единства измерений. В связи с этим в области обращения ЛС СО имеют определяющее значение для стандартизации ЛС, что определяет эффективность и безопасность лекарственного обеспечения населения [3]. Каждый СО имеет определенную область применения и не может быть использован в других целях. Вторичный СО используется для тех же целей, что и первичный, с использованием которого он был аттестован [4].

На данный момент в Реестр фармакопейных стандартных образцов (ФСО) ГФ РФ включено всего 90 ФСО, среди которых 63 СО являются биологического происхождения в соответствии с приказом ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России от 26 мая 2021 года № 147. Подавляющая доля биологических ФСО обусловлена тем фактом, что мониторинг качества биологических ЛС связан с рядом сложностей, определяемых вариабельностью различных биологических систем, влияющих как на биологические и иммунологические испытания, так и на физические и физико-химические методы анализа. В связи с этим использование СО при стандартизации ЛС значительно повышает оценку качества

биопрепаратов, что и определяет актуальность и первоочередность разработки биологических СО [5].

При стандартизации и контроле качества биопрепаратов фармацевтическими организациями широко используются биологические СО, утвержденные специальной комиссией Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ)¹ и, следовательно, имеющие статус международных СО. Существует несколько классов СО ВОЗ, первый и основной класс – это международный стандарт биологических измерений. Активность таких СО устанавливается в международных единицах (МЕ) или других подходящих единицах на основании совместного международного исследования или путем сравнения с предыдущим СО. Помимо международных стандартов биологических измерений ВОЗ утверждает также эталонные реагенты – класс стандартов, активность которых устанавливается в единицах измерения. Данные СО предназначены для временного использования и разрабатываются, главным образом, в ситуациях, когда потребность в СО возникает до выхода ЛП на рынок, например, для целей клинических исследований. Для утверждения такого СО используют упрощенную процедуру аттестации. В периодически обновляемом каталоге биологических СО ВОЗ насчитывается более 300 наименований [6].

В настоящее время остро стоит вопрос о разработке отечественных биологических СО на как можно большее количество препаратов биотехнологического производства, таких как вакцины, препараты рекомбинантных эритропоэтинов, препараты интерферонов и др., поскольку на данный момент фармацевтические предприятия, занимающиеся производством биологических ЛС, вынуждены в основном применять существующие международные СО, имеющие достаточно высокую стоимость и доступные, как правило, в ограниченном

¹ World Health Organisation. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer>

Таблица 1. Классификация стандартных образцов
Table 1. Classification of reference materials

Критерий классификации	Вид стандартного образца	Определение в соответствии с Государственной Фармакопеей РФ XIV издания
Статус	Первичный	СО, обладающий необходимыми свойствами для целенаправленного использования, аттестация которого осуществляется без сравнения с существующими СО
	Вторичный	СО, аттестованный в результате сравнения с первичным СО
Уровень признания	Международный	Первичный СО, активность которого выражена в международных единицах (МЕ), эквивалентность которых утверждена Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ)
	Межгосударственный (региональный)	СО, признанный в рамках Европейского союза или Евроазиатского экономического союза в соответствии с установленными правилами и применяемый в государствах, присоединившихся к его признанию
	Государственный СО	Сертифицированный стандартный образец, тип которого утвержден (признан) национальным органом по метрологии, применяемый во всех областях национальной экономики страны, включая сферы законодательной метрологии
	Отраслевой СО (в т. ч. Фармакопейный)	Стандартный образец, признанный уполномоченным органом отрасли
	СО предприятия	СО, утвержденный в установленном порядке и применяемый в соответствии с нормативной документацией (НД) предприятия, который аттестуется в установленном порядке с использованием международных или фармакопейных СО и является, как правило, вторичным СО
Природа вещества	Химический	Вещество или смесь веществ химического происхождения, предназначенные для использования в соответствии с указаниями ФС или НД, а также ОФС; содержание субстанции в химическом СО выражается в процентах, за исключением, когда количественное содержание выражено в МЕ (вторичные СО, аттестованные по международным СО)
	Биологический	Вещество или смесь веществ биологического происхождения, предназначенные для использования в соответствии с указаниями ФС или НД, а также ОФС, активность которых, как правило, выражена в МЕ или других присвоенных значениях; могут иметь статус как первичных, так и вторичных СО, аттестованных по международным СО
	Растительный	Вещество или смесь веществ растительного происхождения; СО могут быть представлены биологически активными веществами растений, активными и/или неактивными веществами-маркерами, а также стандартизованным лекарственным растительным сырьем или экстрактами
Назначение	СО для установления подлинности; СО для испытаний на чистоту и посторонние примеси; СО для количественного определения	

количестве, недостаточном для проведения рутинного внутрилабораторного контроля, и поэтому рекомендуемые ВОЗ для аттестации вторичных СО (межгосударственных/фармакопейных) [5]. В случае отсутствия международного СО статус первичных СО могут приобрести соответствующие СО из вышеупомянутых категорий. В ситуации, когда отсутствуют все вышеперечисленные виды СО, что наиболее характерно для биологических ЛС, в особенности инновационных, в качестве первичных СО могут выступать СО предприятий.

Одним из фактов, также свидетельствующим о необходимости разработки отечественных СО биологического происхождения, является тот факт, что у многих инновационных биологических лекарственных средств закончился или в ближайшем будущем закончится срок патентной защиты. Если раньше для контроля качества таких препаратов было достаточно использования собственных СО предприятий, то после окончания срока патентной защиты на рынок поступит большое количество биоаналоговых, т. е. сходных по физико-химическим свойствам, эффективности и безопасности, препаратов, для контроля качества которых требуется наличие СО большего уровня признания, таких как отраслевые или государственные [7].

В качестве примера подобной проблемы можно рассмотреть ситуацию на рынке терапевтических моноклональных антител. При разработке биоаналоговых лекарственных препаратов антител каждый производитель вправе изменять технологию производства, разрабатывать свою систему контроля качества и внутренние стандарты предприятия, что может привести к расхождению критических показателей качества. Для целей гармонизации контроля качества данной группы препаратов Национальный институт биологических стандартов и контроля Великобритании, который является основным поставщиком СО ВОЗ, уже разработал СО ВОЗ инфликсимаба и продолжает работы по разработке СО данной группы [8].

Таким образом, при отсутствии международного СО для обеспечения единого подхода к контролю качества одноименных биологических ЛС, а также устранения нежелательной зависимости контроля качества отечественных препаратов от зарубежных СО становится актуальной разработка соответствующего ФСО, который также может быть предназначен для аттестации СО предприятий как вторичных СО, что в свою очередь является экономически целесообразным. В связи с этим также остро стоит вопрос разработки порядка аттестации ФСО для мониторинга качества биопрепаратов в качестве первичного СО при отсутствии международного СО [9].

Итак, СО, предназначенные для контроля качества биологических ЛС, обособляются в особую группу СО, отличающихся следующими характеристиками:

- высокая вариабельность различных биологических систем, существенно влияющая как на точность и воспроизводимость результатов биологических и иммунологических методов испытаний, так и на использование физических и физико-химических методов [5];
- трудоемкость пробоподготовки при проведении анализов;
- сложность валидации аналитических методов с применением живых биообъектов [10].

Целью данного обзора является изложение порядка разработки и аттестации биологических СО, включая рассмотрение общих принципов проведения испытаний и расчета метрологических характеристик, на основании анализа отечественной и зарубежной нормативной базы по СО.

Порядок аттестации СО биологического происхождения

Биологические СО, как правило, представляют собой аттестованные серии субстанций или готовых лекарственных препаратов биологического происхождения. Следовательно, производство данной группы СО должно соответствовать требованиям, предъявляемым к производству биопрепаратов, для контроля качества которых они предназначены, а именно должно осуществляться в соответствующих по классу чистоты производственных помещениях с использованием аттестованного оборудования и валидированного технологического процесса, что в совокупности обеспечивает постоянное надлежащего качества биологических СО [2, 11].

Порядок создания СО для контроля качества соответствующего ЛС, в том числе биологического происхождения, включает следующие этапы:

- разработка технического задания, содержащего проект программы и методики аттестации СО;
- проведение научно-исследовательских работ (НИР) по созданию и аттестации СО, включая установление значения аттестуемой характеристики и ее неопределенности;
- составление нормативно-технической документации, оформление отчета о проведенной НИР;
- экспертиза материалов по разработке СО;
- утверждение и регистрация СО [9].

Сертифицированный СО (аттестованный СО) – это СО, одно или несколько определенных свойств которого установлены метрологически обоснованной процедурой, сопровождаемый сертификатом (паспортом),

в котором приведены значение этого свойства, связанной с ним неопределенности и утверждение о метрологической прослеживаемости [12].

Таким образом, непосредственно процедура аттестации СО предполагает решение следующих основных задач: (1) установление значения аттестуемой характеристики СО и (2) оценка его неопределенности в соответствии с ГОСТ 8.694-2010, ГОСТ 8.810-2012, РМГ 93-2009, а также [12]. В качестве аттестуемой характеристики биологических СО могут выступать: специфическая активность, титр или концентрация вирусов, титр или концентрация бактерий, содержание активного компонента, содержание вспомогательных веществ, содержание примеси и др. Большинство СО имеют несколько аттестуемых характеристик [9]. Аттестуемая характеристика выражается либо в виде среднего значения с указанием неопределенности, либо как интервал, в котором находится аттестованное значение с указанием допустимого отклонения аттестованного значения от минимального до максимального [12]. При установлении значения аттестуемой характеристики рекомендовано использовать количественные биологические, иммунохимические и физико-химические методы испытаний, указанные в ФС на соответствующее ЛС [9]. Под неопределенностью подразумевается параметр, связанный с результатом определения аттестованного значения и характеризующий разброс значений, которые обосновано могут быть приписаны аттестуемой характеристике СО, в соответствии ГОСТ 54500.3-2011, JCGM 200:2008. Оценку неопределенности аттестованного значения, как правило, проводят по стандартному отклонению аттестованного значения с определенным коэффициентом охвата или границы интервала аттестованного значения при определенном коэффициенте охвата [2].

На данный момент существующие международные и отечественные нормативно-правовые акты в области порядка аттестации СО носят обобщающий характер и не затрагивают особенности процедуры аттестации биологических СО, обусловленные спецификой биологических ЛС, на основании чего требуется индивидуальный подход, определяемый природой конкретного биологического объекта [9, 11].

Выделяют следующие подходы к проведению аттестации СО:

– установление значения аттестуемых характеристик одним или несколькими методами с привлечением одной или нескольких лабораторий;

– установление значения аттестуемых характеристик одним или несколькими методами в одной лаборатории

с применением международного СО или аттестованных методик испытаний.

Поскольку оценка систематической ошибки биологических методов испытаний затруднена, вследствие невозможности установления истинного значения измеряемой величины, наиболее предпочтительным, но ограниченным подходом к процедуре аттестации биологических СО является оценка неопределенности методики по результатам межлабораторного испытания в рамках ее валидации, проведенной в условиях воспроизводимости. Количество лабораторий, участвующих в межлабораторной аттестации СО, варьируется в зависимости от применяемого метода от 2 до 15. Однако особенность аттестации биологических СО состоит в том, что для некоторых групп биопрепаратов в нашей стране функционирует малое число лабораторий (2–3), владеющих необходимыми методами для проведения аттестации СО [2, 12, ГОСТ 8.532-2002].

Процедура аттестации первичного биологического СО/ФСО состоит из следующих испытаний, выбор и объем которых зависит от назначения СО/ФСО:

Описание вещества (структурное описание) – установление структурной формулы, эмпирической формулы, а также определение молекулярной массы для *впервые производимых СО/ФСО* с помощью различных взаимодополняющих физико-химических и иммунохимических методов, таких как спектроскопия ЯМР, масс-спектрометрия, высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ), электрофоретические и др. подходящие методы [2]. Главное требование к используемым методам – специфичность, обуславливающая точность установления структуры СО/ФСО [4];

Подлинность – определяется в соответствии с ведущими фармакопеями мира с использованием комплекса различных взаимодополняющих физико-химических и иммунохимических методов, таких как спектроскопия ЯМР, масс-спектрометрия, иммуноферментный анализ, ВЭЖХ, электрофоретические и др. подходящие методы. Данное испытание проводится *для оценки качества СО/ФСО для установления подлинности и СО/ФСО для определения специфической примеси*;

Чистота – определение содержания нецелевых биологических продуктов, органических примесей, воды, остаточных растворителей, неорганических примесей (тяжелые металлы, сульфатная зола и др.), определение потери в массе при высушивании (данный показатель в некоторых случаях может заменить определение воды и остаточных растворителей). Как и подлинность, чистота СО/ФСО подтверждается различными взаимодополняющими физико-химическими и иммунохимическими

методами анализа, указанными выше. Необходимая степень чистоты СО/ФСО определяется его назначением, так к СО/ФСО для установления подлинности не предъявляется требование высокой степени очистки, для этой цели допускается использовать субстанцию, полная характеристика структуры которой установлена на первой серии, произведенной в соответствии с техническим регламентом и соответствующей требованиям НД, без дополнительной очистки. Соответственно, для СО/ФСО, используемых в испытаниях на чистоту и для количественного определения, необходима высокая степень чистоты;

Количественное определение – установление содержания основного компонента, как правило, исходя из полученных при определении показателей чистоты значений с использованием принципа материального баланса (пример расчета: $X, \% = 100\%$ – (содержание примесей, %) – (содержание воды, %) – (содержание растворителей, %)). Допускается применение других подходящих методов, в случае с биологическими СО/ФСО – физико-химических, биологических, иммунохимических [2]. Для СО/ФСО, предназначенных для использования только в качественных испытаниях (установление подлинности, оценка чистоты), определение количественного содержания не требуется.

Как отмечалось выше, важная отличительная особенность биологических СО заключается в наличии у них специфической активности, которая может являться как показателем подлинности, так и количественной характеристикой, и в обоих случаях устанавливаться соответствующим подходящим методом [2, 4].

По окончании аттестации оформляется отчет о выполненной работе по разработке и аттестации биологического СО, а также проекты сопроводительных документов (паспорт, макеты этикеток первичной и вторичной упаковок, инструкция по безопасному применению) [12].

Отчет об аттестации СО в обязательном порядке должен включать все полные сведения о проведенной работе, необходимые для экспертной оценки и метрологической экспертизы предоставляемых материалов по разработке СО, в том числе:

- обоснование необходимости разработки и назначение СО;
- описание технологии получения СО или ссылка на соответствующий документ;
- методика аттестации с указанием средств измерений и их погрешности, последовательности операций, экспериментальных данных, алгоритма и результатов статистической обработки данных по установленную аттестуемых характеристик СО;

- описание процедуры и экспериментальные данные по исследованию стабильности и однородности СО;
- копии документов, подтверждающих поверку средств измерений, материалы по валидации используемых методов [2].

Одним из обязательных и наиболее важных сопроводительных документов к СО является паспорт СО. С целью гармонизации с международными и отечественными требованиями, а также с учетом информации, приводимой в паспорте на международный биологический СО ВОЗ, коллективом сотрудников ФГБУ НЦЭСМП Минздрава России (г. Москва) была предложена новая структура паспорта на СО, включающая следующие основные разделы:

- название и адрес организации, проводившей аттестацию;
- название документа;
- наименование СО;
- регистрационный номер (буквенно-цифровой код) и номер серии СО;
- назначение;
- порядок применения с указанием ссылки на Инструкцию по применению СО (оформляется отдельным документом);
- требования безопасности;
- аттестованные характеристики;
- утверждение о прослеживаемости;
- дата выпуска (дата последнего определения значений аттестованных характеристик экземпляра/серии СО);
- срок годности (периодичность повторных определений значений аттестованных характеристик) экземпляра/серии СО;
- дополнительные сведения: описание СО; методики (методы) измерений (испытаний), использовавшиеся при установлении значений аттестованных характеристик СО;
- фамилии и подписи лиц, проводивших аттестацию;
- условия хранения и транспортирования;
- комплект поставки [9].

Выводы

Таким образом, на основе анализа национальных и международных документов в области стандартизации ЛС был изложен порядок разработки и аттестации СО для контроля качества ЛС биологического происхождения с учетом особенностей, обусловленных природой данных препаратов. В заключение необходимо еще раз отметить актуальность затронутых в настоящей статье вопросов, прежде всего касающихся расширения отечественного фонда биологических СО, обеспечивающего

независимость отечественной фармацевтической отрасли от зарубежных СО, что, в свою очередь, повышает конкурентоспособность российской фармацевтической продукции с надлежащим уровнем качества.

Вклад соавторов: Гегечкори В. И. – общее руководство проведением исследования; Шатилина А. А. – обобщение литературных данных и написание текста статьи; Шульга Н. А. – сбор и анализ литературных данных; Петухова Я. Д. – сбор и анализ литературных данных; Смирнов В. В. – общее руководство проведением исследования; Раменская Г. В. – редакция текста статьи.

Contribution of the authors: Gegechkori V. I. – general management of the study; Shatilina A. A. – compilation of literary data, manuscript writing; Shulga N. A. – collection and analysis of literature data; Petuhova Ja. D. – collection

and analysis of literature data; Smirnov V. V. – general management of the study; Ramenskaya G. V. – manuscript editing.

Благодарности: Это исследование не получало финансовой поддержки в виде гранта от какой-либо организации государственного, коммерческого или некоммерческого сектора.

Acknowledgments: This research did not receive financial support in the form of a grant from any governmental, for-profit, or non-profit organizations.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Современные подходы к разработке стандартных образцов лекарственных средств / О. Ю. Щепочкина [и др.] // Химикофармацевтический журнал. 2020. Т. 54, № 7. С. 49–54. <https://doi.org/10.30906/0023-1134-2020-54-7-49-54>
2. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. М. // Федеральная электронная медицинская библиотека Министерства здравоохранения Российской Федерации [Сайт]. URL: <http://www.femb.ru> (дата обращения: 12.07.2022)
3. Анализ международного опыта по созданию информационно-аналитических баз стандартных образцов / А. В. Козлов [и др.] // Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения. 2017. Т. 7, № 4. С. 242–250.
4. Современные подходы к разработке стандартных образцов для оценки качества фармацевтических субстанций / В. А. Меркулов [и др.] // Химико-фармацевтический журнал. 2015. Т. 49, № 11. С. 54–56.
5. Анализ потребностей в стандартных образцах, предназначенных для оценки качества биологических лекарственных средств / В. И. Климов [и др.] // БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение. 2017. Т. 17, № 2. С. 87–94.
6. Recommendations for the preparation, characterization and establishment of international and other biological reference standards (revised 2004), Annex 2, TRS No 932 // World Health Organization. URL: <https://www.who.int/publications/m/item/annex-2-trs-no-932> (дата обращения: 12.07.2022)
7. Biosimilars-why terminology matters / M. Weise [et al.] // Nature Biotechnology. 2011. Vol. 29, № 8. P. 690–693. <https://doi.org/10.1038/nbt.1936>
8. Expert Committee on Biological Standardisation. Proposed projects for endorsement 63rd report: WHO TRS № 980: 2012. WHO, Geneva (2014) // World Health Organization. URL: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241209802> (дата обращения: 12.07.2022)
9. Актуальные вопросы стандартных образцов в сфере обращения биологических лекарственных средств / Р. А. Волкова [и др.] // БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение. 2016. Т. 16, № 4. С. 229–236.
10. Стандартные образцы как средство метрологического обеспечения аналитических методов контроля медицинских иммунобиологических препаратов (МИБП) / И. В. Борисевич [и др.] // Биопрепараты. Профилактика, диагностика, лечение. 2010. № 4. С. 8–10.
11. Разработка порядка аттестации стандартного образца рекомбинантного активированного фактора свертывания крови VII для подтверждения подлинности методом пептидного картирования / Е. В. Шведова [и др.] // Гематология и трансфузиология. 2018. Vol. 63, № 4. P. 334–342. <https://doi.org/10.25837/HAT.2019.68.74.002>
12. Фадейкина О. В., Волкова Р. А. Разработка порядка аттестации стандартных образцов биологических лекарственных средств // Химикофармацевтический журнал. 2017. Т. 51, № 8. С. 44–50. <https://doi.org/10.30906/0023-1134-2017-51-8-44-50>

REFERENCES

1. Shchepochkina O. Y., Gegechkori V. I., Prokof'eva V. I., Chepilo D. A., Levko A. A., Chadova N. N., Shestakov V. N. Modern approaches to the development of standard samples of drugs. *Pharmaceutical chemistry journal*. 2020;54(7):761–765. (In Russ.). <https://doi.org/10.1007/s11094-020-02267-y>
2. State Pharmacopoeia of the Russian Federation. XIV ed. Moscow. Available at: <http://www.femb.ru> (date of access: 12.07.2022) (In Russ.).
3. Kozlovich A. V., Kotikov V. N., Korsun L. V., Kalinichev S. A. Analysis of international experience in creating reference standards databases. *The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products*. 2017;7(4):242–250. (In Russ.).

4. Merkulov V. A., Sakanyan E. I., Volkova R. A., Klimov V. I., Shemeryankina T. B., Yashkir V. A. Modern approaches to the development of standard models for assessing the quality of pharmaceutical substances. *Pharmaceutical chemistry journal*. 2015;49(11):54–56. (In Russ.).
5. Klimov V. I., Sakanyan E. I., Volkova R. A., Fadeykina O. V., Movsesyants A. A., Lebedinskaya E. V. et al. Analysis of the demand for reference standards used in quality evaluation of biologicals. *BIOpreparations. Prevention, Diagnosis, Treatment*. 2017;17(2):87–94. (In Russ.).
6. Recommendations for the preparation, characterization and establishment of international and other biological reference standards (revised 2004), Annex 2, TRS No 93. Available at: <https://www.who.int/publications/m/item/annex-2-trs-no-932>
7. Weise M., Bielsky M.-Ch., De Smet K., Ehmann F., Ekman N., Narayanan G., Heim H.-K. Biosimilars-why terminology matters. *Nature Biotechnology*. 2011;29(8):690–693. <https://doi.org/10.1038/nbt.1936>
8. Expert Committee on Biological Standardisation. Proposed projects for endorsement 63rd report: WHO TRS № 980: 2012. WHO, Geneva (2014). Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241209802>
9. Volkova R. A., Fadeikina O. V., Klimov V. I., Sakanyan E. I., Olefir Yu. V., Merkulov V. A. et al. Topical issues related to reference standards in the sphere of circulation of biological products. *BIOpreparations. Prevention, Diagnosis, Treatment*. 2016;16(4):229–236. (In Russ.).
10. Borisevich I. V., Petukhov V. G., Volkova R. A., Ustinnikova O. B., Fadeykina O. V., Malkova V. I. Standard samples as a tool to provide metrology of analytical methods of immunobiological medicines (IM) monitoring. *Biopreparations. Prevention, Diagnosis, Treatment*. 2010;(4):8–10. (In Russ.).
11. Shvedova E. V., Ustinnikova O. B., Rounova O. B., Volkova R. A., Bondarev V. P., Smolov M. A. et al. The development of industry standard sample qualification procedure of recombinant activated blood clotting factor VII for proving of identity by peptide mapping method. *Russian Journal of Hematology and Transfusiology*. 2018;63(4):334–342. (In Russ.). <https://doi.org/10.25837/HAT.2019.68.74.002>
12. Fadeikina O. V., Volkova R. A. Elaboration of certification procedures for reference standards of biological drugs. *Pharmaceutical chemistry journal*. 2017;51(8):44–50. <https://doi.org/10.30906/0023-1134-2017-51-8-44-50>

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

ГОСТ Р 8.694–2010 Стандартные образцы материалов (веществ). Общие статистические принципы определения метрологических характеристик = Standard reference materials (substances). General statistical principles of determination of metrological characteristics. М.: Стандартинформ, 2012. 70 с.

ГОСТ Р 8.810–2012 Стандартные образцы. Программа и методика определения метрологических характеристик = Reference materials. The programme and procedure for the determination of metrological characteristics. М.: Стандартинформ, 2019. 20 с.

РМГ 93–2009 Оценивание метрологических характеристик стандартных образцов = Estimation of metrological characteristics of reference materials. М.: Стандартинформ, 2011. 31 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. 60 с.

ГОСТ Р 54500.3–2011 Неопределенность измерения. Часть 3. Руководство по выражению неопределенности измерения = Uncertainty of measurement. Part 3. Guide to the expression of uncertainty in measurement. М.: Стандартинформ, 2012. 104 с.

ГОСТ 8.532–2002 Стандартные образцы состава веществ и материалов. Межлабораторная метрологическая аттестация. Содержание и порядок проведения работ = Certified reference materials of composition of substances and materials. Interlaboratory metrological certification. Content and order of works. М.: Изд-во стандартов, 2003. 12 с.

О включении фармакопейных стандартных образцов в Реестр фармакопейных стандартных образцов Государственной фармакопеи Российской Федерации: Приказ ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России от 26 мая 2021 № 147 // ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России: официальный сайт. URL: https://old.regmed.ru/content/Doc/Prikaz_20210526_N.147_SPhRS_refill_Register

JCGM 200:2008 International vocabulary of metrology – basic and general concepts and associated terms (VIM). 3rd ed. Available at: https://www.bipm.org/documents/20126/2071204/JCGM_200_2012.pdf/f0e1ad45-d337-bbeb-53a6-15fe649d0ff1

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Гегечкори Владимир Ираклиевич – канд. фарм. наук, доцент кафедры фармацевтической и токсикологической химии им. А. П. Арзамасцева Института фармации им. А. П. Нелюбина ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)»

Россия, 119571, г. Москва,
Проспект Вернадского, д. 96, к.1
e-mail: vgegechkori@gmail.com
ResearcherID AAD-2259–2019

Шатилина Анастасия Андреевна – старший лаборант кафедры фармацевтической и токсикологической химии им. А. П. Арзамасцева Института фармации им. А. П. Нелюбина ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)»

Россия, 119571, г. Москва,
Проспект Вернадского, д. 96, к.1
e-mail: shatilina_a_a@staff.sechenov.ru
<https://orcid.org/0000-0001-9910-9097>

Шульга Николай Андреевич – старший лаборант кафедры фармацевтической и токсикологической химии им. А. П. Арзамасцева Института фармации им. А. П. Нелюбина ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)»

Россия, 119571, г. Москва,
Проспект Вернадского, д. 96, к.1
e-mail: shulga_n_a@staff.sechenov.ru

Петухова Ярослава Дмитриевна – студентка 4 курса Института Фармации им. А. П. Нелюбина ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)»

Смирнов Валерий Валерьевич – д-р фарм. наук, доцент, профессор кафедры фармацевтической и токсикологической химии им. А. П. Арзамасцева Института фармации им. А. П. Нелюбина ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)»

Россия, 119571, г. Москва,
Проспект Вернадского, д. 96, к.1
e-mail: smirnov_v_v_1@staff.sechenov.ru
<https://orcid.org/0000-0002-8232-6682>

Раменская Галина Владиславовна – д-р фарм. наук, профессор, директор Института фармации им. А. П. Нелюбина ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)»
Россия, 119571, г. Москва,
Проспект Вернадского, д. 96, к.1
e-mail: ramenskaya_g_v@staff.sechenov.ru
<https://orcid.org/0000-0001-8779-3573>

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Vladimir I. Gegechkori – Cand. Sci. (Pharm.), Associate Professor of the Department of Pharmaceutical and Toxicological Chemistry named after A. P. Arzamastsev of A. P. Nelyubin Institute of Pharmacy, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University)

96k1 Vernadsky Avenue,
Moscow, 119571, Russia
e-mail: vgegechkori@gmail.com
ResearcherID AAD-2259–2019

Anastasia A. Shatilina – Senior Laboratory Assistant at the Department of Pharmaceutical and Toxicological Chemistry named after A. P. Arzamastsev of A. P. Nelyubin Institute of Pharmacy, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University)

96k1 Vernadsky Avenue,
Moscow, 119571, Russia
e-mail: shatilina_a_a@staff.sechenov.ru
<https://orcid.org/0000-0001-9910-9097>

Nikolai A. Shulga – Senior Laboratory Assistant at the Department of Pharmaceutical and Toxicological Chemistry named after A. P. Arzamastsev of A. P. Nelyubin Institute of Pharmacy, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University)

96k1 Vernadsky Avenue,
Moscow, 119571, Russia
e-mail: shulga_n_a@staff.sechenov.ru

Yaroslava D. Petukhova – Student of the A. P. Nelyubin Institute of Pharmacy, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University)

Valery V. Smirnov – Dr. Sci. (Pharm.), Associate Professor, Professor of the Department of Pharmaceutical and Toxicological Chemistry named after A. P. Nelyubin Institute of Pharmacy, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University)

96k1 Vernadsky Avenue,
Moscow, 119571, Russia
e-mail: smirnov_v_v_1@staff.sechenov.ru
<https://orcid.org/0000-0002-8232-6682>

Galina V. Ramenskaya – Dr. Sci. (Pharm.), Professor, Director of A. P. Nelyubin Institute of Pharmacy, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University)
96k1 Vernadsky Avenue,
Moscow, 119571, Russia
e-mail: ramenskaya_g_v@staff.sechenov.ru
<https://orcid.org/0000-0001-8779-3573>

СТАНДАРТНЫЕ ОБРАЗЦЫ

Научная статья
УДК 543:678.01
<https://doi.org/10.20915/2077-1177-2023-19-3-31-43>



Метрологическое обеспечение в области изотермической калориметрии титрования: перспективы разработки стандартных образцов

К. А. Мишина  

ФГУП «Всероссийский научно-исследовательский институт метрологии им. Д. И. Менделеева», г. Санкт-Петербург, Россия
 k. a.mishina@vniim.ru

Аннотация: Изотермическая калориметрия титрования (ИТК) позволяет исследовать тепловые эффекты различных химических и физико-химических процессов, в том числе и процессов растворения. Данный метод является сравнительно новым. Поэтому активное расширение области его применения выявило ряд проблем. Например, в рассматриваемой статье поднимается проблема недостаточного метрологического обеспечения изотермических калориметров титрования, что приводит к несогласованности результатов, полученных на различных моделях калориметров, а также к их несоответствию литературным данным. Используемые в настоящее время электрическая и химическая процедуры калибровки калориметров не являются универсальными и имеют ряд ограничений при их применении. Целью настоящего исследования является выработка основных подходов к созданию сертифицированных стандартных образцов с аттестованным значением количества теплоты физико-химических взаимодействий с установленной метрологической прослеживаемостью к основным единицам SI.

В ходе выполнения исследования проведен анализ состояния метрологического обеспечения в области измерений ИТК, сформулированы основные требования к веществам – кандидатам на роль СО; оценена целевая неопределенность значения интегральной теплоты разведения растворов пропанола-1 путем анализа характеристик рабочих средств измерений, что позволило установить требования к методу измерений, применяемому для характеристики СО. Предложен и опробован метод определения аттестованного значения количества интегральной теплоты разведения, обеспечивающий прослеживаемость к государственному первичному специальному эталону единицы количества теплоты в области калориметрии растворения и реакций ГЭТ 133.

В перспективе для реализации проекта необходимо продолжение исследований с целью получения экспериментальных данных по характеристике, оценке однородности и стабильности материала СО, обработки полученных результатов и оценки неопределенности аттестованного значения, что позволит завершить разработку стандартных образцов.

Ключевые слова: изотермическая калориметрия титрования, неопределенность измерений, химическая калибровка ИКТ, стандартные образцы, эталон

Используемые в статье сокращения: ГЭТ 133-2012 – Государственный первичный специальный эталон единицы количества теплоты в области калориметрии растворения и реакций; СО – стандартный образец; СИ – средство измерений; ИКТ – изотермическая калориметрия титрования; СКО – среднее квадратическое отклонение.

Ссылка при цитировании: Мишина К. А. Метрологическое обеспечение в области изотермической калориметрии титрования: перспективы разработки стандартных образцов // Эталоны. Стандартные образцы. 2023. Т. 19, № 3. С. 31–43. <https://doi.org/10.20915/2077-1177-2023-19-3-31-43>

Статья поступила в редакцию 29.11.2022; одобрена после рецензирования 22.02.2023; принята к публикации 25.04.2023.

REFERENCE MATERIALS

Research Article

Metrological Support in the Field of Isothermal Titration Calorimetry: Prospects for the Development of Reference Materials

Karina A. Mishina  

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

 k. a.mishina@vniim.ru

Abstract: Isothermal titration calorimetry (ITC) allows studying the thermal effects of various chemical and physicochemical processes, including dissolution processes. This method is relatively new. Therefore, the active expansion of the scope of its application has revealed a number of problems. For instance, the article raises the problem of insufficient metrological support for isothermal titration calorimeters, which leads to inconsistency of the results obtained on different models of calorimeters, as well as their inconsistency with literature data. The current electrical and chemical calibration procedures for calorimeters are not universal and have a number of limitations in their application.

The purpose of the research is to develop basic approaches to the creation of certified reference materials with a certified value of heat of physicochemical interactions with established metrological traceability to the base SI units.

In the course of the study, the analysis of the state of metrological support in the field of ITC measurements was carried out, the main requirements for candidate substances to RMs were formulated; the target uncertainty of the value of the integral heat of dilution of propanol-1 solutions was estimated by analyzing the characteristics of working measuring instruments, which made it possible to establish requirements for the measurement method applied to characterize RMs. A method for determining the certified value of the integral heat of dilution that provides traceability to the State primary special standard of the unit of heat in the field of dissolution calorimetry and reactions GET 133 has been proposed and tested.

In order to implement the project, it is necessary to continue research in order to obtain experimental data on the characterization, assessment of the homogeneity and stability of the material, processing the obtained results, and estimating the uncertainty of the certified value, which will make it possible to complete the development of reference materials.

Keywords: isothermal titration calorimetry, measurement uncertainty, chemical calibration of ITC, reference materials, standard

Abbreviations used: GET 133-2012 – State primary special standard of the unit of heat in the field of dissolution calorimetry and reactions; RM – reference material; MI – measuring instrument; ICT – isothermal titration calorimetry; SD – standard deviation.

For citation: Mishina K. A. Metrological support in the field of isothermal titration calorimetry: prospects for the development of reference materials. *Measurement Standards. Reference Materials*. 2023;19(3):31–43. <https://doi.org/10.20915/2077-1177-2023-19-3-31-43>

The article was submitted 29.11.2022; approved after reviewing 22.02.2023; accepted for publication 25.04.2023.

Введение

Изотермическая калориметрия титрования – сравнительно новый метод исследования теплот химических и физико-химических взаимодействий, ставший массово коммерчески доступным с 1990-х гг. В последние годы методу изотермической калориметрии титрования (ИКТ)

уделялось большое внимание. Например, в таких работах, как [1–5] показано, что метод получил наиболее широкое распространение в химических, медицинских и биологических исследованиях.

Существенным преимуществом метода ИКТ является возможность изучить полный термодинамический

профиль процесса: константу связывания, изменение энтальпии, энтропии и свободной энергии Гиббса – в результате одного эксперимента [2].

Ежегодно более чем в 500 публикациях приводятся результаты научных исследований, полученные с помощью метода ИКТ. Около 80 % этих публикаций касаются исследований взаимодействия биомолекул: протеинов с другими протеинами, ионами металлов, жирами, нуклеиновыми кислотами и углеводами [2–4]. При этом область применения ИКТ постоянно расширяется и включает также, например, кинетику энзимов и характеристику лекарственных средств, а в публикации Prozeller D. [5] упоминаются исследования взаимодействия протеинов с наночастицами.

В связи с активным расширением области применения, а также повышением требований к точности и достоверности результатов, получаемых методом ИКТ, повышается внимание к вопросам метрологического обеспечения изотермических калориметров титрования.

В настоящее время на практике преимущественно применяется электрическая калибровка калориметров с последующей верификацией при помощи химических и физико-химических взаимодействий, значения тепловых эффектов которых известны из литературных данных. Такие взаимодействия могут представлять собой химические реакции, процессы растворения чистых веществ или разведения их растворов, но в публикациях обозначаются в целом как «калибровочные», «тестовые» [6] или «стандартные реакции» [7]. В данной работе применяется термин «стандартные реакции».

Важно отметить, что текущая практика имеет существенные метрологические недостатки, упоминаемые в ряде публикаций. Например, авторами [8, 9] были отмечены существенные расхождения значений теплового эффекта реакции, полученных с применением разных моделей калориметров. Также авторы [8, 9] обращают внимание, что полученные значения отклоняются от приведенных в литературе [10, 11], причем в некоторых случаях это отклонение превышает заявленную неопределенность.

В работе [12] автор Myszka D. G. представил результаты межлабораторных сличений ABRF-MIRG, которые показали, что стандартное отклонение значения теплового эффекта реакции, полученного обработкой результатов участников, составило около 20 %, что значительно превысило оценки точности, заявленные лабораториями.

Некоторые исследователи [13, 14] связывают такую изменчивость с различиями в исходных материалах

и процедурах их подготовки, подчеркивают необходимость первичного стандарта, обладающего достаточной стабильностью и доступностью для пользователей, т. е. отвечающего требованиям к сертифицированным стандартным образцам.

Кроме того, сравнительные исследования электрической и химической процедур калибровки [13, 14], а также рекомендации Международного союза теоретической и прикладной химии ИЮПАК [6] показывают, что использование стандартных реакций при химической калибровке позволяет точнее определить эффективный объем ячейки и энергетический эквивалент калориметра.

Некоторые реакции, применение которых может быть обосновано в качестве стандартных, были предложены ИЮПАК в [6]. Однако возможность применения многих приведенных в литературе стандартных реакций ограничена в связи с несовпадением теплового эффекта реакции с рабочим диапазоном калориметра и областью применения, риском загрязнения шприца для подачи образца и измерительной ячейки, отсутствием коммерчески доступных материалов и т. д.

Использование стандартных реакций предусмотрено производителями средств измерений (СИ): компании MicroCal и TA Instruments в руководствах по эксплуатации микрокалориметров рекомендуют применять наборы реактивов собственного производства. Стоит отметить, что эти наборы не являются стандартными образцами, то есть их однородность и стабильность не гарантирована, как и прямая прослеживаемость «опорного» значения, в качестве которого принимаются данные из литературных источников. Также возникает вопрос, каким образом образцу присвоено приписанное значение и его неопределенность. Зачастую информация о способе установления этого значения, его прослеживаемости, методах обработки и получения исходных данных отсутствует.

Следует отметить, что данные из литературных источников [7, 8, 13, 16–17] можно применять в качестве референтных значений с некоторой осторожностью, поскольку ранее полученные результаты могли быть подвержены систематическим эффектам и представлены с существенно заниженной неопределенностью, например, по причине того, что не были учтены важные составляющие, такие как концентрация титранта.

Поэтому оценка неопределенности измерений изотермических калориметров титрования является актуальной проблемой, которая сейчас активно исследуется как производителями СИ [13], так и научными организациями [8, 17–20].

Анализ литературных данных и ФИФ ОЕИ¹ показал, что в настоящее время отсутствуют метрологические средства для обеспечения единства измерений в области калориметрии титрования. В связи с этим возникает необходимость разработки таких средств – стандартных образцов (СО) с аттестованным значением количества теплоты растворения, разведения и реакций, обеспечивающих прослеживаемость измерений к единицам SI и предназначенных для поверки, и калибровки средств измерений, и контроля точности аттестованных и стандартизованных методик.

Целью настоящего исследования является выработка основных подходов к созданию сертифицированных стандартных образцов количества теплоты разведения с установленной метрологической прослеживаемостью к основным единицам SI.

В задачи данного исследования входит следующее: теоретический анализ литературных источников; обоснование выбора веществ-кандидатов на роль СО; определение процедуры аттестации СО; проведение испытаний в целях утверждения типа; установление метрологических характеристик СО.

Для решения этих задач был подготовлен проект по разработке стандартных образцов количества теплоты. В ходе работ на основании анализа литературы были выбраны вещества-кандидаты, определены требования к ним и к целевой неопределенности СО, а также предложен метод измерений для оценки однородности и стабильности материала СО. В результате совершенствования ГЭТ 133-2012² были расширены его функциональные и измерительные возможности в область микрокалориметрических измерений, что позволило обеспечить возможность применения в качестве метода аттестации СО прямого метода измерений с применением оборудования из состава ГЭТ 133-2012. Данный метод был опробован на выбранных веществах-кандидатах для разработки СО.

Материалы и методы

Подготовка проекта

Подготовка проекта была осуществлена с учетом рекомендаций ISO Guide 35. Разработанный план проекта

¹ ФИФ ОЕИ – Федеральный информационный фонд по обеспечению единства измерений: официальный сайт.
URL: <https://fgis.gost.ru>

² ГЭТ 133-2012 Государственный первичный специальный эталон единицы количества теплоты в области калориметрии растворения и реакций / институт-хранитель ФГУП «ВНИИМ им. Д. И. Менделеева» // ФИФ ОЕИ: официальный сайт.
URL: <https://fgis.gost.ru/fundmetrology/registry/12/items/3978212>

включает следующие этапы: определение материала СО; определение целевой неопределенности СО; планирование экспериментов, выбор и опробование методов и средств характеристики; планирование экспериментов и выбор методов и средств для исследований однородности и стабильности; исследования однородности и стабильности; характеристика СО; оценка неопределенности аттестованного значения.

Выбор материала СО был осуществлен на основании анализа литературных источников, описывающих применение стандартных реакций. В ходе анализа были рассмотрены преимущества и недостатки веществ, используемых для их реализации, а также практика их применения.

Оценка целевой неопределенности СО была проведена на основании анализа состояния области измерений и характеристик микрокалориметров, заявленных производителями, анализа результатов межлабораторных экспериментов и информации о метрологических характеристиках СИ, представленных в публикациях.

Планирование экспериментов, выбор и опробование методов и средств характеристики были осуществлены на основании оценки целевой неопределенности СО.

Выбор методов и средств для исследований однородности и стабильности был осуществлен на основании анализа стандартного отклонения измерений повторяемости при измерениях теплового эффекта реакции.

Исследования однородности и стабильности, характеристика СО и оценка неопределенности аттестованного значения запланированы в ходе дальнейших исследований.

Оборудование

Для проведения предварительных экспериментальных исследований применяли эталонный микрокалориметр МКТ (ВНИИМ, Россия) и микрокалориметр-компаратор NanoITC SV (TA Instruments, США) из состава ГЭТ 133-2012.

Эталонный микрокалориметр МКТ представляет собой дифференциальный титрационный микрокалориметр теплового потока и состоит из измерительного калориметрического блока с двумя ячейками: измерительной и сравнительной, системы дозирования, системы управления температурным режимом, системы управления измерительным процессом и системы сбора и обработки информации. Для обработки экспериментальных данных применяется ПО OriginPro 2022b. Внешний вид микрокалориметра МКТ в сборке представлен на рис. 1.

Метрологические характеристики эталонного микрокалориметра МКТ: диапазон значений количества



Рис. 1. Эталонный микрокалориметр титрования MKT из состава ГЭТ 133-2012

Fig. 1. Reference microcalorimeter for titration MKT from GET 133-2012

теплоты, в котором воспроизводится единица в специальных условиях, среднее квадратическое отклонение

оценки измеряемой величины S_0 при числе независимых измерений n , неисключенная систематическая погрешность Θ_0 , суммарное среднее квадратическое оценки измеряемой величины $S_{0\Sigma}$, доверительные границы погрешности оценки измеряемой величины $\Delta_{0\Sigma}$, стандартная неопределенность, оцененная по типу А, $u_{0,A}$, стандартная неопределенность, оцененная по типу В, $u_{0,B}$, суммарная стандартная неопределенность u_{0C} и расширенная неопределенность U_0 при коэффициенте охвата $k=2$ приведены в табл. 1.

Материал – кандидат СО

При выборе материалов-кандидатов для разработки СО к ним были сформулированы базовые требования:

- материалы-кандидаты должны обеспечивать возможность проведения стандартной реакции с заданным тепловыделением в соответствующем диапазоне;
- материалы-кандидаты должны быть химически стабильными при хранении и пробоподготовке;
- материалы-кандидаты не должны вступать в побочные химические реакции с растворителем и материалами конструкции калориметра;
- материалы-кандидаты необходимой степени чистоты должны быть коммерчески доступны.

В целом проблемы выбора подходящих материалов достаточно подробно изучались и ранее и рассмотрены, например, в [6, 21]. Выводы данных работ, практика применения и результаты исследований стандартных реакций, как и сформулированные требования, были учтены в ходе выбора материалов-кандидатов для разработки СО.

Таблица 1. Метрологические характеристики эталонного микрокалориметра MKT из состава ГЭТ 133-2012
Table 1. Metrological characteristics of the reference microcalorimeter MKT from GET 133-2012

Погрешность измерений					
Наименование физической величины	Диапазон значений, мкДж	S_0 , %	Θ_0 , % при $P=0,95$	$S_{0\Sigma}$, %	$\Delta_{0\Sigma}$, % при $P=0,95$
Количество теплоты	100–5000	0,2 ÷ 4,0 ($n=10$)	0,8 ÷ 2,9	0,5 ÷ 4,3	1,0 ÷ 8,6
Неопределенность измерений					
Наименование физической величины	Диапазон значений, мкДж	$u_{0,A}$, %	$u_{0,B}$, %	u_{0C} , %	U_0 , % при $k=2$
Количество теплоты	100–5000	0,2 ÷ 4,0 ($n=10$)	0,4 ÷ 1,5	0,5 ÷ 4,3	1,0 ÷ 8,6

Поскольку основной задачей разработки данного СО является возможность оценки метрологических характеристик СИ, в текущей работе не рассматривались стандартные реакции, требующие сложной пробоподготовки и предназначенные для комплексной оценки качества выполнения методик микрокалориметрических измерений. Но в качестве перспективных для таких исследований были отмечены реакции солей бария с дибензо-18-краун-6 и хлорида кальция с этилендиаминтетрауксусной кислотой.

Из рассмотрения также были исключены реакции нейтрализации, т. к. они могут быть подвержены влиянию растворенного CO_2 , а вещества для проведения таких реакций могут быть коррозионно активны в отношении некоторых материалов конструкции калориметров.

В связи с доступностью материалов высокой чистоты отечественного производства, простотой приготовления и обработки данных для исследований и разработки СО теплоты растворения была выбрана стандартная реакция разведения растворов 1-пропанола в воде. Применение растворов разных концентраций позволит оценить метрологические характеристики СИ во всем заявленном диапазоне измерений.

В качестве материалов-кандидатов СО были выбраны коммерческие продукты СО состава пропанола-1. Их характеристики приведены в табл. 2.

Для подготовки образцов заданной концентрации из исходных была разработана и применена процедура, включающая оценку неопределенности определения концентрации получаемых растворов в соответствии с Руководством ЕВРАХИМ/СИТАК CG 4.

Для предварительных экспериментальных исследований растворы готовили гравиметрическим методом без последующего контроля другими методами. Чистый пропанол (СО состава пропанола-1 СОП 0023–03) подготавливали в соответствии с инструкцией по обращению и применению, приведенной в паспорте СО, охлаждали в течение не менее 1 часа при температуре $(2 \pm 6)^\circ\text{C}$. Для

приготовления раствора с массовой долей 2% брали 2 г пропанола и добавляли 98 г деионизированной воды, полученной на бидистилляторе УПВА-5–1 («Ливам», Россия), входящем в состав ГЭТ 133-2012. Для взвешивания навесок применяли весы Sartorius ME235S.

Результаты и обсуждение

Определение целевой неопределенности

Принцип действия ИКТ подробно описан в литературе [2]. Принципиальная схема калориметра изображена на рис. 2.

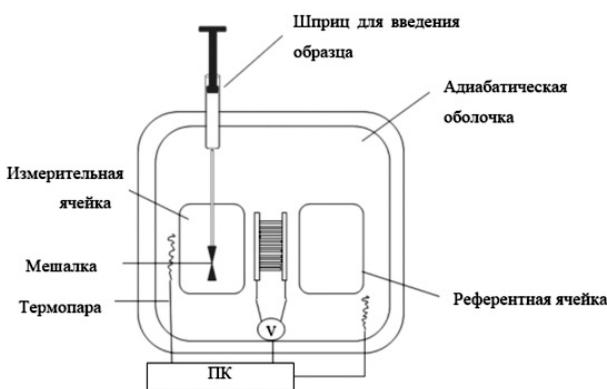


Рис. 2. Принципиальная схема изотермического калориметра титрования [2]

Fig. 2. Schematic diagram of an isothermal titration calorimeter [2]

Типичный изотермический калориметр титрования состоит из двух ячеек: измерительной и референтной. Система регулирования контролирует температуру ячеек таким образом, чтобы разница температур между ячейками была близка к нулю. При подаче образца в измерительную ячейку протекающий в ней химический процесс сопровождается выделением или поглощением тепла, которое вызывает изменение температуры в измерительной ячейке. Принцип действия таких калориметров основан на измерении термоэлектродвижущей

Таблица 2. Характеристики применяемых исходных веществ

Table 2. Characteristics of the starting materials

Наименование стандартного образца	Аттестованная характеристика	Значение аттестованной характеристики
СО состава раствора пропанола1 ГСО 11383–2019*	Массовая концентрация пропанола1	$(4,00 \pm 0,04) \text{ г/дм}^3$
СО состава пропанола-1 СОП 0023–03	Массовая доля пропанола-1	$(99,9 \pm 0,1)\%$

* ГСО 11383–2019 Стандартный образец состава раствора пропанола-1 // ФИФ ОЕИ: официальный сайт.
URL: <https://fgis.gost.ru/fundmetrology/registry/19/items/812255>

силы, возникающей в термобатарее при прохождении через нее теплового потока от измерительной ячейки к массивному металлическому калориметрическому блоку калориметра.

Несмотря на схожий принцип действия, в конструкции различных моделей рабочих микрокалориметров имеются некоторые отличия: принцип компенсации мощности, материал, форма и объем ячеек калориметра, конструкция устройства для подачи образца и мешалки. Эти отличия существенно влияют на технические и метрологические характеристики микрокалориметров,

но при этом в официальных материалах производителей показатели точности измерений тепловых эффектов реакций не приведены.

Поэтому с целью оценки целевой неопределенности СО проведен анализ литературных источников, содержащих результаты измерений с применением современных микрокалориметров и информацию об оцененной стандартной неопределенности (табл. 3), межлабораторном стандартном отклонении из результатов межлабораторных экспериментов (табл. 4) и стандартном отклонении повторяемости (табл. 5).

Таблица 3. Неопределенность измерений теплового эффекта реакции с применением микрокалориметров согласно опубликованным данным

Table 3. The measurement uncertainty of the reaction heat of using microcalorimeters according to published data

Тепловой эффект реакции, ΔH , кДж/моль	Стандартная неопределенность измерений теплового эффекта реакции, $u(\Delta H)$, кДж/моль*	Относительная стандартная неопределенность измерений теплового эффекта реакции, $u_0(\Delta H)$, %*	Источник
-26,6	1,1	4,1	[22]
8,8÷43,0	0,9**	4,9**	[23]
0,5÷46,6	0,3**	4,4**	[24]
-8,8***	1,3	14,3	[17]
46,5***	2,3	5,0	[25]
27,2***	0,5	2,0	[16]

Примечания:

* – пересчет значения неопределенности, приведенного в источнике, в другую форму выражения осуществлялся в соответствии с уравнениями:

$$u_0(X) = \frac{u(X)}{\bar{X}} \quad (1) \quad U = k \cdot u_c \quad (2)$$

** – значение получено как среднее из приведенных результатов.

*** – значение пересчитано из ккал/моль в кДж/моль путем умножения на коэффициент 4,1868.

Таблица 4. Межлабораторное стандартное отклонение измерений теплового эффекта реакции с применением микрокалориметров согласно опубликованным данным

Table 4. Interlaboratory standard deviation of measurements of the reaction heat using microcalorimeters according to published data

Тепловой эффект реакции, ΔH , кДж/моль	Количество результатов участников	СКО, кДж/моль	Относительное СКО, %	Источник
-43,5	14	10,5	24	[10]
-17,5	12	0,4	2,3	[14]
15,0	12	0,4	2,6	
-9,26	7	0,7	7,5	[13]
-8,53	6	0,35	4,1	

Таблица 5. Стандартное отклонение повторяемости измерений теплового эффекта реакции с применением микрокалориметров согласно опубликованным данным
 Table 5. Standard deviation of the measurement repeatability of the reaction heat using microcalorimeters according to published data

Тепловой эффект реакции, ΔH , кДж/моль	СКО, кДж/моль	Относительное СКО, %	Источник
-28,8÷-32,9*	0,3	0,8	[26]
-27,5	1,1	4,0	[27]
-20,4	0,7	3,4	
55	1	2	[18]
-9,07	0,05	0,6	
-17,4	0,2	1	
-50,7*	1,7	3,5	[9]
-46,0	1,2	2,6	[8]
-1,540	0,01	0,7	[15]
-0,604	0,01	1,8	
-0,196	0,01	2,8	
-59,5	3,3	5,5	[28]
-17,5*	0,4	2,1	[14]
15,0*	0,2	1,1	

* – значение пересчитано из ккал/моль в кДж/моль путем умножения на коэффициент 4,1868.

В публикации Kantonen S. A. [16] предполагается, что для измерений теплового эффекта реакции достижи-ма неопределенность около 2%, но при этом наблюда-ется существенный разброс оценок неопределенности вплоть до 20% в зависимости от условий эксперимента и метода обработки данных.

Принимая во внимание более распространенные оценки неопределенности в других публикациях [17, 22–25] и типичное внутрилабораторное стандартное

отклонение в 1–2%, было принято решение принять как ориентировочную относительную стандартную неопре-деленность измерений тепловых эффектов реакций 4,5%, а целевую неопределенность стандартных образ-цов с учетом требуемого соотношения показателей точ-ностей средства поверки к поверяемому СИ «1:3» уста-новить на уровне 1,5%.

Установленные метрологические и технические тре-бования к разрабатываемым СО приведены в табл. 6, 7.

Таблица 6. Наименование аттестуемой характеристики, интервал допускаемых аттестованных значений и допускаемые значения расширенной неопределенности СО
 Table 6. The name of the certified characteristic, the range of permissible certified values, and the permissible values of the expanded uncertainty of RMs

Индекс стандартного образца в наборе	Интервал допускаемых аттестованных значений интегральной теплоты разведе-ния, ΔH_m^0 , кДж/моль*	Допускаемое значение относительной расширенной неопределенности (U)** при коэффициенте охвата $k=2$, %
ИТР-ВНИИМ-2	-0,190÷-0,210	3,0
ИТР-ВНИИМ-5	-0,600÷-0,640	3,0
ИТР-ВНИИМ-10	-1,530÷-1,560	3,0

Таблица 7. Технические характеристики исходных материалов
Table 7. Specifications of starting materials

Индекс СО в наборе	Исходное вещество	Нормативные документы, которым должны соответствовать исходные вещества
ИТР-ВНИИМ-2 ИТР-ВНИИМ-5 ИТР-ВНИИМ-10	СО состава пропанола-1 СОП 0023–03	ТУ 2631-031-56278322-2008

Выбор методов и средств исследования однородности и стабильности

В соответствии с п. 7.5.1 ISO Guide 35 метод, применяемый при исследовании однородности, должен обладать хорошей повторяемостью, т. е. должно выполняться неравенство:

$$\frac{S_r}{\sqrt{n}} \leq \frac{u_{trg}}{3}, \quad (3)$$

где S_r – стандартное отклонение повторяемости метода, %;

n – количество опытов;

u_{trg} – целевая неопределенность СО, %.

Исходя из анализа стандартных отклонений повторяемости в оптимальных условиях можно считать достижимым $s_r = 1\%$, следовательно, неравенство (3) выполняется при $n \geq 4$.

Данное предположение было экспериментально проверено с применением микрокалориметра-компаратора NanoITC SV в серии экспериментов по измерению теплового эффекта реакции хлорида кальция и этилендиаминтетрауксусной кислоты. Полученное среднее значение составило $-17,58$ кДж/моль, а СКО составило $0,05$ кДж/моль ($0,3\%$).

При выборе метода исследования стабильности учитывали его повторяемость согласно неравенству (3), а также стабильность измерительной системы, т. к. исследования стабильности занимают продолжительное время. Стабильность измерительной системы считалась достаточной при выполнении неравенства:

$$\frac{|X_{t1} - X_{t0}|}{\bar{X}} \cdot 100\% \leq \frac{u_{trg}}{3}, \quad (4)$$

где X_{t1} , X_{t0} – результаты измерений в моменты времени t_1 , t_0 соответственно;

\bar{X} – среднее результатов измерений.

Поскольку исследования стабильности планируется проводить в соответствии с классическим подходом на протяжении 6 месяцев, аналогичный срок был выбран для оценки стабильности измерительной системы.

Стабильность измерительной системы была экспериментально проверена для микрокалориметра-компаратора NanoITC SV в эксперименте по измерению теплового эффекта реакции хлорида кальция и этилендиаминтетрауксусной кислоты. Полученное отклонение $|X_{t1} - X_{t0}|$ составило $0,07$ кДж/моль ($0,4\%$).

На основании проведенных исследований сделан вывод о допустимости применения микрокалориметра-компаратора NanoITC SV для исследований однородности и стабильности СО.

Опробование метода характеристики СО

Характеризация СО осуществляется методом прямых измерений с применением эталонного микрокалориметра МКТ из состава ГЭТ 133-2012.

Опробование метода было проведено путем измерения интегральной теплоты разведения 2% раствора пропанола-1 ($n=2$). Полученное значение интегральной теплоты разведения составило $0,200$ кДж/моль. Оцененная на основании характеристик эталонного микрокалориметра МКТ расширенная неопределенность составила $1,4\%$, что удовлетворяет требованиям к целевой неопределенности СО при условии подтвержденных однородности и стабильности.

Полученные результаты были валидированы путем сравнительного анализа результатов измерений, полученных на эталонном калориметре МКТ из состава ГЭТ 133-2012 с литературными данными [6, 15], полученными на прецизионных калориметрических установках.

Результаты CIQ(UP) (Португалия) приведены в соответствии с [15]. Указанная на рис. 3 неопределенность представлена двумя стандартными отклонениями.

Результаты Lund University (Швеция) вычислены в соответствии с уравнением, приведенным в [6]. Указанная на рис. 3 неопределенность представлена двумя стандартными отклонениями среднего.

Сопоставление значения интегральной теплоты разведения, определенного в ходе исследований материала-кандидата СО, с литературными данными позволяет сделать вывод, что полученные результаты хорошо

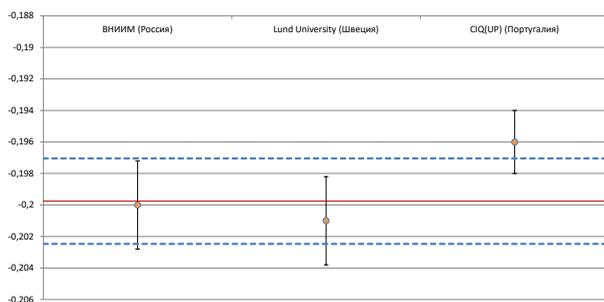


Рис. 3. Сравнительный анализ результатов измерений интегральной теплоты разведения 2% раствора пропанола-1

Fig. 3. Comparative analysis of the measurement results of the integral heat of dilution of a 2% solution of propanol-1

согласуются между собой, а прямой метод измерений с использованием эталонного микрокалориметра МКТ применим для характеристики СО.

Заключение

В области измерений тепловых эффектов реакций с применением изотермических микрокалориметров титрования была отмечена несогласованность результатов, полученных на различных моделях СИ, и их несоответствие литературным данным. С целью совершенствования метрологического обеспечения в данной области была начата разработка сертифицированных стандартных образцов с аттестованным значением количества интегральной теплоты разведения с установленной метрологической прослеживаемостью. В ходе работы была осуществлена подготовка и разработан план проекта, выбраны исходные материалы, оценена целевая неопределенность значения количества теплоты разведения и установлены требования к стандартному образцу. Для выполнения этих требований были выбраны методы исследования однородности и стабильности, а также предложен и опробован прямой метод характеристики СО, обеспечивающий прослеживаемость к государственному первичному специальному эталону единицы количества теплоты в области калориметрии растворения и реакций ГЭТ 133-2012. В перспективе для завершения разработки СО запланированы экспериментальные исследования по характеристике, оценке однородности и стабильности материала СО, обработка полученных результатов и оценка неопределенности аттестованного значения.

Теоретическая значимость полученных результатов заключается в выработке основных подходов

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Sarge S. M., Höhne G. W. H., Hemminger W. *Calorimetry: fundamentals, instrumentation and applications*. Weinheim: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2014. 280 p. <https://doi.org/10.1002/9783527649365>

обеспечения прослеживаемости и единства измерений в области изотермической калориметрии титрования с применением стандартных образцов в качестве средства передачи единицы и эталонного микрокалориметра для их характеристики.

Практическая значимость полученных результатов исследования напрямую связана с разработкой и применением стандартных образцов (СО), предназначенных для поверки и калибровки средств измерений, и контроля точности аттестованных и стандартизованных методик. Их внедрение позволит повысить точность и достоверность результатов измерений, получаемых на СИ – изотермических калориметрах титрования.

Благодарности: Исследование выполнено в рамках совершенствования государственного первичного специального эталона единицы количества теплоты в области калориметрии растворения и реакций ГЭТ 133-2012. Измерения были выполнены на оборудовании ФГУП «ВНИИМ им. Д. И. Менделеева».

Acknowledgments: The study was carried out as part of the improvement of the State primary special standard of the unit of heat in the field of dissolution calorimetry and reactions GET 133-2012. The measurements were performed on the equipment of the D. I. Mendeleev Institute for Metrology.

Конфликт интересов: Автор заявляет 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 author 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.

2. *Kabiri M., Unsworth L.* Application of isothermal titration calorimetry for characterizing thermodynamic parameters of biomolecular interactions: peptide self-assembly and protein adsorption case studies // *Biomacromolecules*. 2014. Vol. 15. P. 3463–3473. <https://doi.org/10.1021/bm5004515>
3. Survey of the year 2008: applications of isothermal titration calorimetry / R. J. Falconer [et al.] // *Journal of Molecular Recognition*. 2010. Vol. 23, № 5. P. 395–413. <https://doi.org/10.1002/jmr.1025>
4. *Falconer R. J., Collins B. M.* Survey of the year 2009: applications of isothermal titration Calorimetry // *Journal of Molecular Recognition*. 2011. Vol. 24, № 1. P. 1–16. <https://doi.org/10.1002/jmr.1073>
5. *Prozeller D., Morsbach S., Landfester K.* Isothermal titration calorimetry as a complementary method for investigating nanoparticle–protein interactions // *Nanoscale*. 2019. Vol. 11, № 41. P. 19265–19273. <https://doi.org/10.1039/c9nr05790k>
6. *Wadso I., Goldberg R. N.* Standards in isothermal microcalorimetry // *Pure and Applied Chemistry*. 2001. Vol. 73, № 10. P. 1625–1639. <https://doi.org/10.1351/pac200173101625>
7. The Ca²⁺–EDTA chelation as standard reaction to validate Isothermal Titration Calorimeter measurements (ITC) / C. Rafols [et al.] // *Talanta*. 2016. Vol. 154. P. 354–359. <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2016.03.075>
8. Titration calorimetry standards and the precision of isothermal titration calorimetry data / L. Baranauskiene [et al.] // *International Journal of Molecular Sciences*. 2009. Vol. 10, № 6. P. 2752–2762. <https://doi.org/10.3390/ijms10062752>
9. Repeatability, precision, and accuracy of the enthalpies and Gibbs energies of a protein–ligand binding reaction measured by isothermal titration calorimetry / V. Paketyrytė [et al.] // *European Biophysics Journal*. 2019. Vol. 48, № 11. P. 139–152. <https://doi.org/10.1007/s00249-018-1341-z>
10. *Dean J. A.* Lange’s handbook of chemistry. New York, USA: McGraw-Hill, 1999.
11. *Christensen J. J., Hansen L. D., Izatt R. M.* Handbook of Proton Ionizations Heats. New York, USA: WileyInterscience, Hoboken, 1976.
12. The ABRF-MIRG’02 study: assembly state, thermodynamic, and kinetic analysis of an enzyme/inhibitor interaction / D. G. Myszkka [et al.] // *Journal of Biomolecular Techniques*. 2003. Vol. 14, № 4. P. 247–269.
13. Calibration of nanowatt isothermal titration calorimeters with overflow reaction vessels / N. A. Demarse [et al.] // *Analytical Biochemistry*. 2011. Vol. 41, № 7. P. 247–255. <https://doi.org/10.1016/j.ab.2011.06.014>
14. A multi-laboratory benchmark study of isothermal titration calorimetry (ITC) using Ca²⁺ and Mg²⁺ binding to EDTA / A. Velazquez-Campoy [et al.] // *European Biophysics Journal*. 2021. Vol. 50, № 3–4. P. 429–451. <https://doi.org/10.1007/s00249-021-01523-7>
15. Chemical calibration of isothermal titration calorimeters: An evaluation of the dilution of propan-1-ol into water as a test reaction using different calorimeters, concentrations, and temperatures / R. Adao [et al.] // *Journal of Chemical Thermodynamics*. 2012. Vol. 52. P. 57–63. <https://doi.org/10.1016/j.jct.2011.12.018>
16. *Kantonen S. A., Henriksen N. M., Gilson M. K.* Evaluation and minimization of uncertainty in ITC binding measurements: Heat error, concentration error, saturation, and stoichiometry // *Biochimica et Biophysica Acta*. 2017. Vol. 1861, № 2. P. 485–498. <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2016.09.002>
17. Bayesian analysis of isothermal titration calorimetry for binding thermodynamics / T. H. Nguyen [et al.] // *PLOS ONE*. 2018. Vol. 13, № 9. P. 1–26. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0203224>
18. *Hansen L. D., Quinn C.* Obtaining precise and accurate results by ITC // *European Biophysics Journal*. 2019. Vol. 48, № 8. P. 825–835. <https://doi.org/10.1007/s00249-019-01399-8>
19. *Tellinghuisen J., Chodera J. D.* Systematic errors in isothermal titration calorimetry: Concentrations and baselines // *Analytical Biochemistry*. 2011. Vol. 414, № 2. P. 297–299. <https://doi.org/10.1016/j.ab.2011.03.024>
20. Usually overlooked problems related with measurements of high-heat effects using power compensation isothermal titration calorimetry / Ž. Medoš [et al.] // *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*. 2021. Vol. 145. P. 87–96. <https://doi.org/10.1007/s10973-020-09663-2>
21. *Wadsö I.* Needs for standards in isothermal microcalorimetry // *Thermochimica Acta*. 2000. Vol. 347, № 1–2. P. 73–77. [https://doi.org/10.1016/S0040-6031\(99\)00418-9](https://doi.org/10.1016/S0040-6031(99)00418-9)
22. *Darnell A., Sikkly L., Porosk P.* Uncertainty of small enthalpy effects measured by isothermal calorimetric titration // *Journal of Chemical Metrology*. 2021. Vol. 15, № 1. P. 25–37. <https://doi.org/10.25135/jcm.57.21.03.1994>
23. *Gherrou A., Buschmann H.-J., Schollmeyer E.* Complex formation of crown ethers and cryptands with Ba²⁺ in the biphasic system chloroform/water studied by titration calorimetry // *Thermochimica Acta*. 2005. Vol. 425, № 1–2. P. 1–5. [https://doi.org/10.1016/S0040-6031\(03\)00369-1](https://doi.org/10.1016/S0040-6031(03)00369-1)
24. *Buschmann H. J., Mutihac R. C., Schollmeyer E.* Complex formation of 18-crown-6 with metal cations and ammonium ions in dioxane–water mixtures // *Thermochimica Acta*. 2008. Vol. 472, № 1–2. P. 17–19. <https://doi.org/10.1016/j.tca.2008.03.010>
25. *Boyce S. E., Tellinghuisen J., Chodera J. D.* Avoiding accuracy-limiting pitfalls in the study of protein–ligand interactions with isothermal titration Calorimetry // Preprint submitted to *Analytical Biochemistry*. 2015. <https://doi.org/10.1101/023796>
26. *Turnbull W. B., Daranas A. H.* On the value of c: Can low affinity systems be studied by isothermal titration calorimetry? *Journal of the American Chemical Society*. 2003. Vol. 125, № 48. P. 14859–14866. <https://doi.org/10.1021/ja036166s>
27. Impact of protein and ligand impurities on ITC-derived protein–ligand thermodynamics / S. Grüner [et al.] // *Biochimica et Biophysica Acta*. 2014. Vol. 1840, № 9. P. 2843–2850. <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2014.04.018>
28. Isothermal titration calorimetry for drug design: Precision of the enthalpy and binding constant measurements and comparison of the instruments / V. Linkuviene [et al.] // *Analytical Biochemistry*. 2016. Vol. 515. P. 61–64. <https://doi.org/10.1016/j.ab.2016.10.005>

REFERENCES

1. Sarge S. M., Höhne G. W. H., Hemminger W. (2014) *Calorimetry: fundamentals, instrumentation and applications*. Weinheim: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA; 280 p. <https://doi.org/10.1002/9783527649365>
2. Kabiri M., Unsworth L. Application of isothermal titration calorimetry for characterizing thermodynamic parameters of biomolecular interactions: peptide self-assembly and protein adsorption case studies. *Biomacromolecules*. 2014;15:3463–3473. <https://doi.org/10.1021/bm5004515>
3. Falconer R. J., Penkova A., Jelesarov I., Collins B. M. Survey of the year 2008: applications of isothermal titration calorimetry. *Journal of Molecular Recognition*. 2010;23(5):395–413. <https://doi.org/10.1002/jmr.1025>
4. Falconer R. J., Collins B. M. Survey of the year 2009: applications of isothermal titration Calorimetry. *Journal of Molecular Recognition*. 2011;24(1):1–16. <https://doi.org/10.1002/jmr.1073>
5. Prozeller D., Morsbach S., Landfester K. Isothermal titration calorimetry as a complementary method for investigating nanoparticle–protein interactions. *Nanoscale*. 2019;11(41):19265–19273. <https://doi.org/10.1039/c9nr05790k>
6. Wadso I., Goldberg R. N. Standards in isothermal microcalorimetry. *Pure and Applied Chemistry*. 2001;73(10):1625–1639. <https://doi.org/10.1351/pac200173101625>
7. Rafols C. et al. The Ca²⁺–EDTA chelation as standard reaction to validate Isothermal Titration Calorimeter measurements (ITC). *Talanta*. 2016;154:354–359. <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2016.03.075>
8. Baranauskienė L., Petrikaitė V., Matulienė J., Matulis D. Titration calorimetry standards and the precision of isothermal titration calorimetry data. *International Journal of Molecular Sciences*. 2009;10(6):2752–2762. <https://doi.org/10.3390/ijms10062752>
9. Paketurytė V., Linkuvienė V., Krainer G., Chen W. Y., Matulis D. Repeatability, precision, and accuracy of the enthalpies and Gibbs energies of a protein–ligand binding reaction measured by isothermal titration calorimetry. *European Biophysics Journal*. 2019;48(11):139–152. <https://doi.org/10.1007/s00249–018–1341-z>
10. Dean J. A. *Lange's handbook of chemistry*. New York, USA: McGraw-Hill; 1999.
11. Christensen J. J., Hansen L. D., Izatt R. M. *Handbook of Proton Ionizations Heats*. New York, USA: WileyInterscience; 1976.
12. Myszkla D. G., Abdiche Y. N., Arisaka F., Byron O., Eisenstein E., Hensley P. The ABRF-MIRG'02 study: assembly state, thermodynamic, and kinetic analysis of an enzyme/inhibitor interaction. *Journal of Biomolecular Techniques*. 2003;14(4):247–269.
13. Demarse N. A., Quinn C. F., Eggett D. L., Russell D. J., Hansen L. D. et al. Calibration of nanowatt isothermal titration calorimeters with overflow reaction vessels. *Analytical Biochemistry*. 2011;417(2):247–255. <https://doi.org/10.1016/j.ab.2011.06.014>
14. Velazquez-Campoy A., Claro B., Abian O., Höring J., Bourlon L., Claveria-Gimeno R. A multi-laboratory benchmark study of isothermal titration calorimetry (ITC) using Ca²⁺ and Mg²⁺ binding to EDTA. *European Biophysics Journal*. 2021;50(3–4):429–451. <https://doi.org/10.1007/s00249-021-01523-7>
15. Adao R., Bai G. Y., Loh W., Bastos M. Chemical calibration of isothermal titration calorimeters: An evaluation of the dilution of propan-1-ol into water as a test reaction using different calorimeters, concentrations, and temperatures. *Journal of Chemical Thermodynamics*. 2012;52:57–63. <https://doi.org/10.1016/j.jct.2011.12.018>
16. Kantonen S. A., Henriksen N. M., Gilson M. K. Evaluation and minimization of uncertainty in ITC binding measurements: Heat error, concentration error, saturation, and stoichiometry. *Biochimica et Biophysica Acta*. 2017;1861(2):485–498. <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2016.09.002>
17. Nguyen T. H., Rustenburg A. S., Krimmer S. G., Zhang H., Clark J. D., Novick P. A. et al. Bayesian analysis of isothermal titration calorimetry for binding thermodynamics. *PLOS ONE*. 2018;13(9):1–26. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0203224>
18. Hansen L. D., Quinn C. Obtaining precise and accurate results by ITC. *European Biophysics Journal*. 2019;48(8):825–835. <https://doi.org/10.1007/s00249-019-01399-8>
19. Tellinghuisen J., Chodera J. D. Systematic errors in isothermal titration calorimetry: Concentrations and baselines. *Analytical Biochemistry*. 2011;414(2):297–299. <https://doi.org/10.1016/j.ab.2011.03.024>
20. Medoš Ž., Čobanov I., Bešter-Rogač M., Šarac B. Usually overlooked problems related with measurements of high-heat effects using power compensation isothermal titration calorimetry. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*. 2021;145:87–96. <https://doi.org/10.1007/s10973-020-09663-2>
21. Wadsö I. Needs for standards in isothermal microcalorimetry. *Thermochimica Acta*. 2000;347(1–2):73–77. [https://doi.org/10.1016/S0040–6031\(99\)00418-9](https://doi.org/10.1016/S0040–6031(99)00418-9)
22. Darnell A., Sikkly L., Porosk P. Uncertainty of small enthalpy effects measured by isothermal calorimetric titration. *Journal of Chemical Metrology*. 2021;15(1):25–37. <https://doi.org/10.25135/jcm.57.21.03.1994>
23. Gherrou A., Buschmann H.-J., Schollmeyer E. Complex formation of crown ethers and cryptands with Ba²⁺ in the biphasic system chloroform/water studied by titration calorimetry. *Thermochimica Acta*. 2005;425(1–2):1–5. [https://doi.org/10.1016/S0040–6031\(03\)00369-1](https://doi.org/10.1016/S0040–6031(03)00369-1)
24. Buschmann H. J., Mutihac R. C., Schollmeyer E. Complex formation of 18-crown-6 with metal cations and ammonium ions in dioxane–water mixtures. *Thermochimica Acta*. 2008;472(1–2):17–19. <https://doi.org/10.1016/j.tca.2008.03.010>
25. Boyce S. E., Tellinghuisen J., Chodera J. D. Avoiding accuracy-limiting pitfalls in the study of protein–ligand interactions with isothermal titration Calorimetry. Preprint submitted to *Analytical Biochemistry*. 2015. <https://doi.org/10.1101/023796>
26. Turnbull W. B., Daranas A. H. On the value of c: Can low affinity systems be studied by isothermal titration calorimetry? *Journal of the American Chemical Society*. 2003;125(48):14859–14866. <https://doi.org/10.1021/ja036166s>

27. Grüner S., Neeb M., Barandun L. J., Sielaff F., Hohn Ch. Impact of protein and ligand impurities on ITC-derived protein–ligand thermodynamics. *Biochimica et Biophysica Acta* 2014;1840(9):2843–2850. <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2014.04.018>
28. Linkuviene V., Krainer G., Chen W. Y., Matulis D. Isothermal titration calorimetry for drug design: Precision of the enthalpy and binding constant measurements and comparison of the instruments. *Analytical Biochemistry*. 2016;515:61–64. <https://doi.org/10.1016/j.ab.2016.10.005>

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

ISO Guide 35:2017(E) Reference materials – Guidance for characterization and assessment of homogeneity and stability. Fourth edition. 2017. 114 p

Quantifying Uncertainty in Analytical Measurement, EURACHEM/CITAC. 3rd ed. 2012. Available at: https://www.citac.cc/QUAM2012_P1.pdf.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Мишина Карина Андреевна – инженер лаборатории эталонов и научных исследований в области калориметрии горения и особо чистых органических веществ для метрологических целей ФГУП «ВНИИМ им. Д. И. Менделеева»
190005, Россия, г. Санкт-Петербург, Московский пр., 19
e-mail: k.a.mishina@vniim.ru
<https://orcid.org/0000-0003-0401-5405>

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Karina A. Mishina – Engineer of the Laboratory for Measurement Standards and Scientific Research in the field of Combustion Calorimetry and High-Purity Organic Substances for Metrological Purposes, D. I. Mendeleev Institute for Metrology (VNIIM)
19 Moskovsky ave., St. Petersburg, 190005, Russia
e-mail: k.a.mishina@vniim.ru
<https://orcid.org/0000-0003-0401-5405>

СТАНДАРТНЫЕ ОБРАЗЦЫ

Научная статья

УДК 681.2: 006.91-027-21

<https://doi.org/10.20915/2077-1177-2023-19-3-45-54>



Я лично видел что-то похожее на животное, но я не могу быть абсолютно уверен, что это не минерал. Я думаю, что речь шла скорее об энергии, чем о материи. Условно говоря, проще всего было бы описать все это как явление, парящее где-то на границе размеров и обозначений, на стыке цвета, формы, запаха, массы, длины и ширины, контуров, теней, темноты и т. д. и т. п. вперед.

*Славомир Мрожек, «Strep-Tease»**

Стандартные образцы качественных свойств биологических субстанций

В. В. Морозова^{1,2} , Е. В. Кулябина¹ , В. Ю. Морозов³, Т. В. Кулябина¹ 

¹ ФГБУ «Всероссийский научно-исследовательский институт метрологической службы», Москва, Россия
e-mail: lerapuri@gmail.com

² California State University, Fresno, California, USA

³ АО «Волга», Балахна, Нижегородская область, Россия

Аннотация: Метрологическая прослеживаемость результатов исследований качественных свойств биологических субстанций является на сегодняшний день нерешенной задачей. В первую очередь, это связано с отсутствием ГСО качественных свойств, отсутствием требований и практик применения в области метрологии инструментов, обеспечивающих прослеживаемость результатов исследований качественных свойств, каковыми являются и последовательность нуклеотидов нуклеиновых кислот, ДНК, РНК, и цвет мочи, и буквенные коды.

В ходе проведенного исследования обоснована актуальность разработки теории, требований и практики применения в российской метрологии инструментов обеспечения прослеживаемости результатов исследований качественных свойств. Приведены различия между процессом измерений и процессом исследований качественных свойств. Предложен проект цепи метрологической прослеживаемости результата исследований качественных свойств к международному протоколу гармонизации с учетом того факта, что первичных эталонов качественных свойств не существует, так же как и не существует первичных референтных методик измерений качественных свойств. Приведены методы установления аттестованных характеристик стандартных образцов фрагмента митохондриальной ДНК человека и инактивированного штамма «ГК2020/1» коронавируса SARS-CoV-2, в том числе дополнительных характеристик качественного свойства «последовательность нуклеотидов нуклеиновых кислот». Таким образом, установлено, что неопределенность качественных свойств может быть выражена как вероятность или уровень доверия. Стандартные образцы качественных свойств представляют большой интерес в качестве средств метрологического обеспечения достоверности идентификации качественных свойств биологических субстанций, к которым в том числе относится последовательность нуклеотидов ДНК (гены) человека.

Основная значимость исследования состоит в создании предпосылок к применению приведенных в работе выводов для создания новой ветви метрологии, которая будет относиться к созданию методов и средств обеспечения достоверных результатов определений качественных свойств веществ и материалов.

* Bettencourt da Silva R., Ellison S. L. R (eds.) Eurachem / CITAC Guide: Assessment of performance and uncertainty in qualitative chemical analysis. First Edition, Eurachem. 2021. Available from: <https://www.eurachem.org>

Ключевые слова: качественные свойства, стандартные образцы качественных свойств, метрологическая прослеживаемость качественных свойств, JCTLM, критерии оценки качества стандартных образцов качественных свойств

Ссылка при цитировании: Стандартные образцы качественных свойств биологических субстанций / В. В. Морозова [и др.] // Эталоны. Стандартные образцы. 2023. Т. 19, № 3. С. 45–54.
<https://doi.org/10.20915/2077-1177-2023-19-3-45-54>

Статья поступила в редакцию 18.01.2023; одобрена после рецензирования 06.02.2023; принята к публикации 25.04.2023.

REFERENCE MATERIALS

Research Article

Reference Materials for Nominal Properties of Biological Substances

Valeria V. Morozova^{1, 2} , Elena V. Kulyabina¹ , Vitaly Yu. Morozov³, Tatiana V. Kulyabina¹ 

¹All-Russian Scientific Research Institute of Metrological Service, Moscow, Russia
e-mail: lerapuri@gmail.com

²California State University, Fresno, California, USA

³JSC «Volga», Balakhna, Nizhny Novgorod region, Russia

Abstract: Metrological traceability of the research results of the nominal properties of biological substances is currently an unsolved problem. This is primarily due to the absence of CRMs for nominal properties, the lack of requirements and practices in the field of metrology for tools that ensure the traceability of the research results of nominal properties, such as the nucleotide sequence of nucleic acids, DNA, RNA, and the color of urine, and letter codes.

In the course of the research, the relevance of the development of the theory, requirements, and practice of using tools in Russian metrology to ensure the traceability of the research results of nominal properties is substantiated. Differences between the process of measurements and studies of nominal properties are given. A project of a metrological traceability chain of the research results of nominal properties to the international harmonization protocol is proposed, taking into account the fact that there are no primary standards of nominal properties, and there are no primary reference methods for measuring nominal properties. Methods for establishing the certified characteristics of reference materials of a fragment of human mitochondrial DNA and the inactivated strain «GK2020/1» of the coronavirus SARS-CoV-2, including additional characteristics of the nominal property «nucleotide sequence of nucleic acids», are presented. Thus, it has been established that the uncertainty of nominal properties can be expressed as a probability or level of confidence. In turn, reference materials of nominal properties are of high interest as a means of metrological assurance of the reliability of identification of the nominal properties of biological substances, which include the DNA nucleotide sequence (genes) of a human being. The main significance of the research is to create prerequisites for the application of the findings given in the work to create a new branch of metrology, which will be related to the creation of methods and means to ensure reliable results for determining the nominal properties of substances and materials.

Keywords: nominal properties, reference materials for nominal properties, metrological traceability of nominal properties, JCTLM, criteria for assessing the quality of reference materials for nominal properties

For citation: Morozova V. V., Kulyabina E. V., Morozov V. Yu., Kulyabina T. V. Reference materials for nominal properties of biological substances. *Measurement Standards. Reference Materials*. 2023;19(3):45–54.
<https://doi.org/10.20915/2077-1177-2023-19-3-45-54>

The article was submitted 18.01.2023; approved after reviewing 06.02.2023; accepted for publication 25.04.2023.

Введение

Метрология со дня основания этой науки была наукой об измерениях, способах и средствах достижения требуемой точности измерений. Вот уже более чем полвека как существуют новые области человеческого знания, в которых термин «измерения» не применим, а используются термины «испытания», «исследования», которые обычно ассоциируются с методами научного познания, но не методами измерений. Речь идет об исследованиях генома человека [1], сравнении результатов исследований с известными цветовыми шкалами, анализе форм, гладкости поверхности, зубчатости края различных типов клеток и т. д. Во всех приведенных примерах ученые сталкиваются с необходимостью сравнивать результаты исследований между собой, обеспечивать прослеживаемость полученных значений, при этом не измеряя их, то есть, не соотнося с единицами физических величин международной системы единиц SI. Происходит это потому, например, что при расшифровке генома человека самым важным свойством является последовательность нуклеотидов ДНК человека, которую невозможно измерить путем сравнения с единицей длины, или концентрации, или любой другой единицей физической величины. Прослеживаемость обеспечивается до элементарного нуклеотида – аденина, гуанина, цитозина и тимина. То есть в основе такой системы прослеживаемости лежат фундаментальные константы в виде азотистых оснований, из которых состоит любой живой объект – человек, животное, растение, в конце концов вирусы, которые не считаются живыми, но состоят опять же из нуклеотидов (только в их случае нуклеотид урацил заменяет тимин).

Исследования «качественных свойств» пищевых продуктов обусловлено необходимостью обеспечения народонаселения качественными продуктами питания. Например, когда покупатель точно знает, что он приобретает продукт с точным соответствием заявленного состава, указанного на этикетке производителем, или уверен в том, что заплатил именно за дорогие полезные морепродукты и их же приобрел, а не нечто всего лишь внешне похожее. Употребление продуктов, содержащих фальсификат, может привести к серьезным последствиям, в частности, к ухудшению здоровья человека вплоть до летального исхода.

При выполнении поручений органов суда и прокуратуры в клинической и лабораторной медицине исследования «качественных свойств» зачастую имеют ключевое значение. Например, при установлении отцовства, где точное определение последовательности

нуклеотидов ДНК испытуемого человека играет важнейшую роль. Или, например, для достоверной идентификации коронавируса SARS-CoV-2, имеющей решающее значение для ограничения распространения вируса и для снижения социального и экономического бремени [2, 3].

Теоретический анализ литературы и анализ реализованных практических работ показывает, что проблема исследований качественных свойств последовательности нуклеотидов нуклеиновых кислот, РНК, ДНК рассматривалась достаточно широко ведущими национальными метрологическими институтами (Национальный институт стандартов и технологий США (NIST)¹ [4, 5], Национальный метрологический институт Китая (NIM China)², Национальный метрологический институт Южной Кореи (KRISS) [6]). В то же время целый ряд конкретных (методических) вопросов, связанных с исследованием качественных свойств «последовательности нуклеотидов нуклеиновых кислот, РНК, ДНК», остается мало разработанными. К этим вопросам можно, прежде всего, отнести до сих пор рассматриваемые в России вопросы широкого применения терминологии, связанной с качественными свойствами, вопросы разработки и аттестации методик определения таких свойств, создания, испытаний и утверждения типа стандартных образцов таких свойств.

Полученные результаты литературного обзора указывают на необходимость дополнительных исследований для лучшего понимания, формулировки требований и практики применения в области метрологии инструментов обеспечения прослеживаемости результатов исследований «качественных свойств», каковыми является и последовательность нуклеотидов нуклеиновых кислот, ДНК, РНК, и цвет мочи, и буквенные коды.

Цель данного исследования – выявление и анализ основных факторов, влияющих на создание средств и методов метрологического обеспечения исследований «качественных свойств», обеспечение их прослеживаемости.

¹ Certificate of Analysis Standard Reference Material 2392 Mitochondrial DNA Sequencing (Human) // National Institute of Standards & Technology. URL: <https://tsapps.nist.gov/srmext/certificates/2392.pdf>

Certificate of Analysis Standard Reference Material 3246 Ginkgo biloba (Leaves) // National Institute of Standards & Technology. URL: <https://tsapps.nist.gov/srmext/certificates/3246.pdf>

² Reference material certificate Chinese quartet family 1 (monozygotic twin family-mother). Human whole genomic dna sequence reference material from blymphoblastoid cell lines // National Certified Reference Material. URL: <https://www.ncrm.org.cn/Repository/0950c4e0-e829-420c-b494-f88cba1fd576.pdf>

Теоретический анализ

Качественные свойства (nominal property), согласно руководству ИСО / МЭК 99:2007, представляют собой свойства явления, тела или вещества, которые не могут быть выражены размером. К ним относятся, например, форма ядра лейкоцита, цвет мочи, цвет спинномозговой жидкости, таксон, последовательность нуклеотидов нуклеиновых кислот, ДНК, РНК, т. е. такие свойства объекта, к которым невозможно применить термины «размер», «измерение». Качественные свойства присущи любому живому объекту – человеку, представителям животного и растительного мира, любым существам, имеющим в составе нуклеиновые кислоты, рибонуклеиновую кислоту (РНК), дезоксирибонуклеиновую кислоту (ДНК). Вероятно, в будущем, на следующих этапах развития науки, техники и технологий (в том числе измерительных технологий), мы сможем обеспечить «измерение» качественных свойств, однако в настоящее время значения таких свойств получают путем их «исследований» [7]. По определению, данному в работе [7], качественное свойство – это свойство явления, тела или вещества, которое не может быть выражено размером, а значение качественного свойства – это признак, общий для эквивалентных индивидуальных качественных свойств.

Несмотря на сложности по обеспечению прослеживаемости качественных свойств, такую работу проводить необходимо для обеспечения достоверной идентификации человека, продуктов питания животного происхождения, рыбных ресурсов, а также современных вирусов, в частности, коронавируса SARS-CoV-2. Достоверная идентификация, в свою очередь, невозможна без привлечения меры качественных свойств, в качестве которой выступают стандартные образцы (СО).

Как было показано выше, терминология качественных свойств имеет отличия от терминологии физических величин. Так, эталон, при применении этого понятия для качественных свойств, является реализацией определения данного качественного свойства с установленным значением качественного свойства и связанной с ним неопределенностью исследований, используемой в качестве основы для сравнения [8]. То есть единственное отличие от классического понятия «эталон» заключается только в использовании термина «исследование» вместо термина «измерение».

Если говорить об определении первичной референтной методики исследований качественного свойства, то разница опять же в использовании термина «результат исследования». Результат исследования – это набор значений качественных свойств, приписываемых

исследуемому свойству вместе с любой другой доступной и существенной информацией [8].

Поскольку к качественным свойствам не применима классическая терминология в области метрологии, используемая для единиц физических величин, то иерархическую схему прослеживаемости необходимо представить в виде, соответствующем прослеживаемости качественных свойств, например, для последовательности нуклеотидов ДНК, или РНК, или любых нуклеиновых кислот. Опираясь на временные методические рекомендации, утвержденные Минздравом России³, авторы предлагают проект цепи метрологической прослеживаемости результата исследований качественных свойств (рис. 1).

Представленный на рис. 1 подход к обеспечению прослеживаемости результатов определения качественных свойств является ориентиром для будущих проектов, над которыми авторы работают.

На данный момент в Федеральном информационном фонде по обеспечению единства измерений (ФИФ ОЕИ) утверждены и зарегистрированы только СО количественных характеристик:

- состав массовой доли различных компонентов субстанций, например, фармацевтических субстанций: ГСО 11413–2019, ГСО 11732–2021, ГСО 11360–2019, ГСО 11532–2020⁴;

- состав массовой концентрации, например, реактивного антигена в растворе ГСО 10922–2017,

³ Временные методические рекомендации от 16 апреля 2020 г. «Лекарственная терапия острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) в амбулаторной практике в период эпидемии COVID-19. Версия 2» (разработаны научным сообществом: Сеченовский университет, ФГБУ «НМИЦ ФПИ», НМИЦ терапии и профилактической медицины) // Информационно-правовой портал Гарант.ру. URL: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/73816786/>

⁴ ГСО 11413–2019 Стандартный образец утвержденного типа состава натамицина // Федеральный информационный фонд по обеспечению единства измерений : официальный сайт. URL: <https://fgis.gost.ru/fundmetrology/registry/19/items/889620>

ГСО 11732–2021 Стандартный образец утвержденного типа состава субстанции грамицидина с гидрохлорида (советского) // Федеральный информационный фонд по обеспечению единства измерений : официальный сайт. URL: <https://fgis.gost.ru/fundmetrology/registry/19/items/1392008>

ГСО 11360–2019 Стандартный образец утвержденного типа массовой доли амфотерицина Б // Федеральный информационный фонд по обеспечению единства измерений : официальный сайт. URL: <https://fgis.gost.ru/fundmetrology/registry/19/items/719091>

ГСО 11532–2020 Стандартный образец утвержденного типа состава оливомицина А // Федеральный информационный фонд по обеспечению единства измерений : официальный сайт. URL: <https://fgis.gost.ru/fundmetrology/registry/19/items/1236979>



Рис. 1. Проект цепи метрологической прослеживаемости результата исследований качественного свойства – последовательность нуклеотидов ДНК, или РНК, или нуклеиновых кислот, установленная через иерархию калибровок

Fig. 1. The project of the metrological traceability chain of the research results of a nominal property of the nucleotide sequence of DNA or RNA, or nucleic acids, defined through a calibration hierarchy

рекомбинантного белка вируса в растворе ГСО 10921–2017⁵;

– СО свойства каталитической концентрации, например, ферментов: ГСО 11387–2019, ГСО 11386–2019.

⁵ ГСО 10922–2017 Стандартный образец утвержденного типа массовой концентрации рекомбинантного протективно-го антигена bacillus anthracis в фосфатно-солевом растворе // Федеральный информационный фонд по обеспечению единства измерений : официальный сайт. URL: <https://fgis.gost.ru/fundmetrology/registry/19/items/389279>

ГСО 10921–2017 Стандартный образец утвержденного типа массовой концентрации рекомбинантного белка GP вируса Эбола в фосфатно-солевом растворе // Федеральный информационный фонд по обеспечению единства измерений : официальный сайт. URL: <https://fgis.gost.ru/fundmetrology/registry/19/items/389280>

Однако уже сейчас существуют такие СО, для которых могут быть аттестованы не только количественные, но и качественные свойства вещества. Например, для ГСО 11607–2020⁶ и ГСО 11661–2020⁷, где кроме аттестованных характеристик массовой доли/

⁶ ГСО 11607–2020 Стандартный образец утвержденного типа фрагмента митохондриальной ДНК человека культуры клеток линии HL-60 (участок 5999–7792) // Федеральный информационный фонд по обеспечению единства измерений : официальный сайт. URL: <https://fgis.gost.ru/fundmetrology/registry/19/items/1383975>

⁷ ГСО 11661–2020 Стандартный образец утвержденного типа инактивированного штамма «ГК2020/1» коронавируса SARS-CoV-2 // Федеральный информационный фонд по обеспечению единства измерений : официальный сайт. URL: <https://fgis.gost.ru/fundmetrology/registry/19/items/1384811>

концентрации также должны быть аттестованы последовательности нуклеотидов ДНК и РНК, благодаря которым эти ГСО на самом деле применяются и без которых не возможен контроль функционирования анализаторов геномных, секвенаторов.

Материалы и методы

В ходе исследования показаны методы и средства определения аттестованных характеристик (в том числе не аттестованных – качественных свойств, но имеющих в описании типа ГСО) приведенных выше СО.

Процедура утверждения типа СО в случае наличия готового (коммерчески доступного) исходного материала (на примере ГСО 11607-2020)

В случае наличия готового (коммерчески доступного) исходного материала для создания СО, а именно очищенного ПЦР-продукта, поступали следующим образом. В качестве исходного образца для приготовления СО использовали очищенный ПЦР-продукт, полученный при высокоточной амплификации коммерческого препарата ДНК известного нуклеотидного состава.

Очищенный и обессоленный ПЦР-продукт разводили в деионизированной воде в 50 раз в объеме 1000 мм³ и этим раствором заполняли кварцевую кювету с длиной оптического пути 10 мм. Оптическую плотность определяли при длинах волн 260 нм (A_{260}) и 320 нм (A_{320}) и таким образом определяли концентрацию ДНК в измеряемой пробе. Полученное значение концентрации ДНК использовали для разведения до конечной концентрации.

Последовательность нуклеотидов ДНК СО определяли, используя средства измерений утвержденного типа и поверенные – анализаторы геномные, секвенаторы, например, анализатор геномный (Roche Diagnostics GmbH, Германия) или анализатор генетический капиллярного электрофореза (ИАП РАН, г. Санкт-Петербург).

Из известной последовательности нуклеотидов рассчитывали массовые доли каждого нуклеотида. Для каждого нуклеотида относительную долю нуклеотида в последовательности нуклеотидов ДНК – D_i рассчитывали по формуле (1):

$$D_i = (K_i \cdot 100)/N, \quad (1)$$

где D_i – относительная доля каждого нуклеотида в последовательности нуклеотидов ДНК, %;

K_i – количество каждого из нуклеотидов в последовательности, шт.;

i – обозначение нуклеотида, который является «термитом» – единицей измерений нуклеотида, принимающим 4 значения А, G, C, T;

N – размер последовательности, равный числу нуклеотидов последовательности, шт.

С учетом молекулярной массы каждого нуклеотида рассчитывали массовую долю нуклеотида в соответствии с формулой (2):

$$W_i = (D_i \cdot M_i)/m, \quad (2)$$

где W_i – массовая доля каждого нуклеотида, %;

M_i – молекулярная масса каждого нуклеотида, г;

m – масса последовательности нуклеотидов ДНК, состоящей из N нуклеотидов, г.

После проведения процедуры утверждения типа СО применяют для поверки/калибровки средств измерений при условии их соответствия обязательным требованиям, установленным в поверочных схемах и методиках аттестации эталонов единиц величин или методиках поверки средств измерений, а также для контроля точности и аттестации методик измерений, обеспечения метрологической прослеживаемости результатов измерений.

Процедура утверждения типа СО в случае отсутствия готового (коммерчески доступного) исходного материала (на примере ГСО 11661-2020)

В случае отсутствия готового (коммерчески доступного) исходного материала для создания СО нарабатывали достаточное количество культуры патогенного биологического агента (например, коронавируса SARS-CoV-2) методом ПЦР (полимеразной цепной реакции)6, определяли концентрацию РНК коронавируса. Наиболее доступным, высокочувствительным и специфичным методом идентификации нуклеиновых кислот SARS-CoV-2 в биологических образцах является метод ПЦР с гибридизационно-флуоресцентной детекцией сигнала в режиме реального времени (ПЦР-РВ) [9, 10]. Поэтому особое внимание уделяли исследованиям аналитической чувствительности наборов реагентов для определения нуклеиновых кислот коронавируса SARS-CoV-2.

Определение концентрации РНК в СО проводили с помощью метода ПЦР в режиме «реального времени» с гибридизационно-флуоресцентной детекцией. Градуировочную характеристику (калибровочную прямую) строили в зависимости числа пороговых циклов от логарифма начальной концентрации. Для построения калибровочной прямой применяли калибровочные растворы, представляющие собой разведенный плазмидный препарат с известной концентрацией (определяемой спектрофотометрическим методом) и содержащие встроенные фрагменты SARS-CoV-2. Измерение концентрации проводили спектрофотометрическим методом используя спектрофотометр V-730 (Jasco Internatijnal Co.

LTD, Япония). Неотъемлемым этапом создания СО являлась инактивация патогенного биологического агента при + 95 °С.

Определение аттестованного значения проводили в соответствии с аттестованной методикой измерений аттестованного значения СО – массовой концентрации, которая разработана и аттестована национальным метрологическим институтом. В случае SARS-CoV-2 во ФГУП «ВНИИМС» была разработана и утверждена методика измерений аттестованного значения стандартного образца инактивированного штамма «ГК2020/1» коронавируса SARS-CoV-2 массовой концентрации⁸.

Последовательность нуклеотидов ДНК СО определяли методом секвенирования нового поколения (NGS) [11], используя средства измерений утвержденного типа и поверенные – анализаторы геномные, секвенаторы, которые были указаны выше. В ходе исследования также применяли мини-центрифугу с роторами для микропробирок вместимостью 0,2 см³; 0,6 см³ и 1,5 см³ со скоростью вращения не менее 2400 об/мин.; дозаторы пипеточные, например, Eppendorf Research Plus одноканальные с переменным объемом дозирования (0,5...200) мкл; холодильник бытовой электрический по ГОСТ 26678–85, с холодильной камерой, обеспечивающей поддержание температур от 2 °С до 8 °С, с морозильной камерой, обеспечивающей температуру не выше –18 °С; также вспомогательные реактивы и растворы.

После проведения процедуры утверждения типа СО возможно применять, в первую очередь, для достоверной идентификации патогенных биологических агентов, будь то вирусы или бактерии; для аттестации методик измерений и контроля точности результатов измерений концентрации РНК вирусов, бактерий, количества нуклеотидов участка генома кодирующей РНК и последовательности нуклеотидов специфичного участка генома одноцепочечной РНК вирусов, бактерий, оценки чувствительности и специфичности наборов реагентов для выявления патогенных биологических агентов. ГСО также могут быть использованы для поверки и калибровки анализаторов, амплификаторов с детекцией в режиме реального времени (Real-time PCR), средств измерений, предназначенных для идентификации и определения концентрации штаммов вирусов и бактерий, для генетического анализа (анализаторов генетических) при

условии соответствия метрологических и технических характеристик стандартных образцов требованиям методик поверки и калибровки средств измерений.

Результаты и обсуждение

Возвращаясь к дискуссии об актуальности и возможности создания ГСО качественных свойств, мы должны рассмотреть аспект обеспечения прослеживаемости характеристик таких СО и отметить мнение наших коллег из CCQM Working Group on Nucleic Acid Analysis (CCQM-NAWG), а именно – руководителя Analyte Group 2: Nucleic Acids Review Team⁹ Dr. Alison Devonshire относительно метрологической прослеживаемости СО последовательности нуклеотидов ДНК. В JCTML-EC-07 Annex II [12] приводится мнение экспертов в области молекулярной биологии, которые призывают к всемирной координации для обеспечения гармонизации подхода к обеспечению прослеживаемости последовательности нуклеотидов. Одним из критериев подтверждения идентификации СО последовательности нуклеотидов нуклеиновой кислоты является оцененная неопределенность, которую рекомендуют выражать как вероятность правильного секвенирования исследуемого фрагмента нуклеиновой кислоты. Если все критерии, представленные в JCTML-EC-07 Annex II, соблюдены, тогда аттестованные значения качественных свойств ГСО последовательности будут прослеживаемыми до нуклеотидов, которые не являются единицами SI, однако представляют собой международно признанные референтные единицы (referent units) [12].

Заключение

Метрологическая прослеживаемость результатов исследований качественных свойств биологических субстанций является на сегодняшний день нерешенной задачей. В первую очередь, это связано с отсутствием ГСО качественных свойств, отсутствием требований и практик применения в области метрологии инструментов, обеспечивающих прослеживаемость результатов исследований «качественных свойств», каковыми является и последовательность нуклеотидов нуклеиновых кислот, ДНК, РНК, и цвет мочи, и буквенные коды.

В ходе проведенного исследования авторами представлен анализ основных факторов, влияющих на метрологическое обеспечение исследований «качественных свойств» и их прослеживаемости. К ним относят: несовершенство терминологии, отсутствие в российских

⁸ ФР.1.31.2020.38562 Методика измерений аттестованного значения стандартного образца инактивированного штамма «ГК2020/1» коронавируса SARS-CoV-2 массовой концентрации // Федеральный информационный фонд по обеспечению единства измерений : официальный сайт. URL: <https://fgis.gost.ru/fundmetrology/registry/16>

⁹ Analyte Group 2: Nucleic Acids Review Team // BIPM. URL: <https://www.bipm.org/en/committees/jc/jctlm/wg/jctlm-rt-nucleic-acids>

ГОСТах положений, принятых мировым сообществом относительно прослеживаемости «качественных свойств», отсутствие законодательных норм, позволяющих обеспечивать прослеживаемость и т. д.

На примере ГСО 11607–2020 и ГСО 11661–2020 установлено, что СО, имеющие аттестованные количественные характеристики массовой доли/концентрации, также могут быть аттестованы на последовательность нуклеотидов ДНК и РНК. Приведенные выводы позволяют применять эти СО для метрологического обеспечения измерений в клинической и лабораторной медицине, для обеспечения качества пищевой продукции, достоверности идентификации анализируемого объекта. Таким образом, показано, что СО качественных свойств биологических субстанций укладываются в проект цепи метрологической прослеживаемости, представленной на рис. 1, устанавливая последовательность нуклеотидов ДНК или РНК, через иерархию калибровок, прослеживаемых до нуклеотидов, которые не являются единицами SI, однако представляют собой международно признанные референтные единицы (referent units) [12].

Приведенный выше пример обеспечения прослеживаемости является образцом решения важной задачи путем плодотворного взаимодействия метрологов стран мирового сообщества. Представляется резонным применение подхода выработки гармонизированной позиции и относительно единого мнения об обеспечении прослеживаемости и других характеристик качественных свойств, которые будут подробно рассмотрены авторами в следующих работах. Видится многообещающим учет полученных выводов для создания новой ветви метрологии, которая будет относиться к созданию методов и средств обеспечения достоверных результатов определений качественных свойств веществ и материалов.

Благодарности: Авторы выражают благодарность д-ру техн. наук, профессору Исаеву Льву Константиновичу за его бесценные советы относительно рассматриваемой темы; д-ру техн. наук Булыгину Федору Владиленовичу за активное участие в формировании научно-обоснованной позиции авторов; ведущему инженеру ФГБУ «ВНИИМС» Мелковой Ольге Николаевне; руководителю референсного центра по коронавирусной инфекции и лаборатории механизмов популяционной изменчивости патогенных микроорганизмов ФГБУ «НИЦЭМ им. Н. Ф. Гамалеи» Минздрава России, канд. биол. наук Гушину Владимиру Алексеевичу; заведующему лабораторией трансляционной биомедицины ФГБУ «НИЦЭМ им. Н. Ф. Гамалеи» Минздрава России, канд. биол. наук Ткачуку Артему Петровичу;

а также ведущему сотруднику ФГБНУ «ВНИРО» Волкову Александру Анатольевичу и руководителю департамента мониторинга среды обитания, водных биоресурсов и продуктов их переработки ФГБНУ «ВНИРО» Фоминой Светлане Юрьевне, без которых данная работа не могла бы быть выполнена.

Это исследование не получало финансовой поддержки в виде гранта от какой-либо организации государственного, коммерческого или некоммерческого сектора.

Acknowledgments: The authors express their gratitude to Lev K. Isaev, Dr. Sci. (Eng.), Professor, for his invaluable advice on the topic under consideration; Fedor V. Bulygin, Dr. Sci. (Eng.), for active participation in the formation of scientifically grounded position of the authors; Olga N. Melkova, Leading Engineer, All-Russian Scientific Research Institute of Metrological Service; Vladimir A. Gushchin, Cand. Sci. (Biol.), Head of the Reference Center for Coronavirus Infection and the Laboratory of Mechanisms of Population Variability of Pathogenic Microorganisms, National Research Center for Epidemiology and Microbiology named after Honorary Academician N. F. Gamaleya of the Ministry of Health of the Russian Federation; Artem P. Tkachuk, Cand. Sci. (Biol.), Head of the Laboratory of Translational Biomedicine, National Research Center for Epidemiology and Microbiology named after Honorary Academician N. F. Gamaleya of the Ministry of Health of the Russian Federation; Alexander A. Volkov, Leading Researcher, Russian Federal Research Institute of Fisheries and Oceanography; and Svetlana Yu. Fomina, Head of the Department of Habitat Monitoring, Aquatic Biological Resources and Products of Their Processing, Research Institute of Fisheries and Oceanography, without whom this work could not have been completed.

The research did not receive financial support in the form of a grant from any organization in the public, commercial or non-profit sectors.

Вклад соавторов: Морозова В. В. – написание чернового варианта статьи, проведение исследовательских работ, подготовка и создание визуальных материалов; Кулябина Е. В. – руководство научно-исследовательской работой, разработка замысла исследования, разработка методологии; Морозов В. Ю. – осуществление формального анализа, курирование данных; Кулябина Т. В. – проверка и редакция текста статьи, валидация и контроль измерений.

Contribution of the authors: Morozova V. V. – writing a draft of the article, conducting research, preparing and creating visual materials; Kulyabina E. V. – management of research work, development of the research concept,

development of methodology; Morozov V. Yu. – formal analysis, data curation; Kulyabina T. V. – revision of the text, validation and control of measurements.

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. Finishing the euchromatic sequence of the human genome / International Human Genome Sequencing Consortium // *Nature*. 2004. Vol. 431, № 7011. P. 931–945. <https://doi.org/10.1038/nature03001>
2. CCQM roadmap to metrology readiness for infectious disease pandemic response / Ju. Braybrooke [et al.] // ResearchGate. URL: https://www.researchgate.net/publication/364029856_CCQM_Roadmap_to_Metrology_Readiness_for_Infectious_Disease_Pandemic_Response (дата обращения: 08.11.2022).
3. В России создан стандартный образец штамма коронавируса // Консорциум Кодекс: официальный сайт. URL: <https://cntd.ru/news/read/v-rossii-sozdan-standartnyy-obrazec-shtamma-koronavirusa?ysclid=le5nj09s3m572223264> (дата обращения: 08.11.2022).
4. DNA molecules as standard reference materials I: Development of DNA identification sequences and human mitochondrial DNA reference sequences / K. McKenney [et al.] // *Journal of research of the National Institute of Standards and Technology*. 1997. Vol. 102, № 1. P. 53–62. <https://doi.org/10.6028/jres.102.005>
5. Human Mitochondrial DNA – Amplification and Sequencing – Standard Reference Materials – SRM 2392 and SRM 2392-I / B. C. Levin [et al.] // NIST Special Publication 260–155. Standard Reference Materials. Washington: U. S. Government printing office, 2003. 93 p. URL: <https://www.nist.gov/system/files/documents/srm/sp260-155.pdf> (дата обращения: 08.11.2022).
6. Developing the Korean human genomic DNA reference material for genomic sequencing / Yo.-K. Bae [et al.] // BIPM. URL: https://www.bipm.org/documents/20126/53306924/P20-J_YLee_JCTLM_2019_KRISS_Poster_Developing_the_Korean_human_genomic_DNA_reference_material.pdf/f47feb69-fd6a-6a5f-73d2-939716328559 (дата обращения: 08.11.2022).
7. Vocabulary on nominal property, examination, and related concepts for clinical laboratory sciences (IFCC–IUPAC Recommendations 2017) / G. Nordin [et al.] // *Pure and Applied Chemistry*. 2018. Vol. 90, № 5. P. 913–935. <https://doi.org/10.1515/pac-2011-0613>
8. О возможности создания цепи метрологической прослеживаемости результатов исследований качественных свойств биологических субстанций / Е. В. Кулябина [и др.] // *Законодательная и прикладная метрология*. 2022. № 5. С. 39–45.
9. Diagnostic testing for severe acute respiratory syndrome–related coronavirus-2: a narrative review / M. P. Cheng [et al.] // *Annals Internal Medicine*. 2020. Vol. 172, № 11. P. 726–734. <https://doi.org/10.7326/M20-1301>
10. Recent advances and perspectives of nucleic acid detection for coronavirus / M. Shen [et al.] // *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. 2020. Vol. 10, № 2. P. 97–101. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2020.02.010>
11. Considerations for the development of a reference method for sequencing of haploid DNA—an opinion paper on behalf of the IFCC Committee on Molecular Diagnostics, International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine / F. Rousseau [et al.] // *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. 2009. Vol. 47, № 11. P. 1343–1350. <https://doi.org/10.1515/CCLM.2009.319>
12. JCTML-EC-07 Annex II. JCTLM WGI. Nucleic acid review team: Criteria to assess the quality of nominated nucleic acid reference materials with stated nominal properties. 2003. URL: https://www.bipm.org/documents/20126/53185286/JCTLM-EC-07_Annex_II.pdf/fd696763-8247-f607-957f-13f7f778ea5a (дата обращения: 08.11.2022).

REFERENCES

1. Finishing the euchromatic sequence of the human genome / International Human Genome Sequencing. *Nature*. 2004;431(7011):931–945. <https://doi.org/10.1038/nature03001>
2. Braybrook Ju., Hugget J., Melanson J. E., Campbell J. CCQM roadmap to metrology readiness for infectious disease pandemic response. Available from: https://www.researchgate.net/publication/364029856_CCQM_Roadmap_to_Metrology_Readiness_for_Infectious_Disease_Pandemic_Response [Accessed 08 November 2022].
3. A standard sample of the coronavirus strain has been created in Russia. Konsortsium Kodeks [updated 2021 February 11]. Available from: <https://cntd.ru/news/read/v-rossii-sozdan-standartnyy-obrazec-shtamma-koronavirusa?ysclid=le5nj09s3m572223264> [Accessed 08 November 2022]. (In Russ.).

4. McKenney K., Hoskins J., Tian J., Reddy P. DNA molecules as standard reference materials I: Development of DNA identification sequences and human mitochondrial DNA reference sequences. *Journal of research of the National Institute of Standards and Technology*. 1997;102(1):53–62. <https://doi.org/10.6028/jres.102.005>
5. Levin B. C., Hancock D. K., Holland K. A., Cheng H., Richie K. L. Human Mitochondrial DNA – Amplification and Sequencing – Standard Reference Materials – SRM 2392 and SRM 2392-I. In: NIST Special Publication 260–155. Standard Reference Materials. Washington: U. S. Government printing office; 2003. 93 p. Available from: <https://www.nist.gov/system/files/documents/srm/sp260-155.pdf> (дата обращения: 08.11.2022).
6. Yo.-K. Bae, Kim J., Sung J., Yang I. Developing the Korean human genomic DNA reference material for genomic sequencing. In: BIPM. Available from: https://www.bipm.org/documents/20126/53306924/P20-J_YLee_JCTLM_2019_KRISS_Poster_Developing_the_Korean_human_genomic_DNA_reference_material.pdf/f47feb69-fd6a-6a5f-73d2-939716328559 [Accessed 08 November 2022].
7. Nordin G., Dybkaer R., Forsum U., Fuentes-Arderiu X., Pontet F. Vocabulary on nominal property, examination, and related concepts for clinical laboratory sciences (IFCC–IUPAC Recommendations 2017). *Pure and Applied Chemistry*. 2018;90(5):913–935. <https://doi.org/10.1515/pac-2011-0613>
8. Kulyabina E. V., Morozova V. V., Morozov V. Yu., Kulyabina T. V. On the possibility of creating a metrological traceability chain of the research results of nominal properties of biological substances. *Zakonodatelnaia i Prikladnaia Metrologiia*. 2022;5:39–45. (In Russ.).
9. Cheng M. P., Papenburg J., Desjardins M., Kanjilal S., Quach C., Libman M. et al. Diagnostic testing for severe acute respiratory syndrome-related coronavirus-2: a narrative review / *Annals Internal Medicine*. 2020;172(11):726–734. <https://doi.org/10.7326/M20-1301>
10. Shen M., Zhou Y., Ye J., Abdullah Al-Maskri A. A., Kang Y., Zeng S. et al. Recent advances and perspectives of nucleic acid detection for coronavirus. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. 2020;10(2):97–101. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2020.02.010>
11. Rousseau F., Gancberg D., Schimmel H., Neumaier M., Bureau A., Mamotte C. et al. Considerations for the development of a reference method for sequencing of haploid DNA-an opinion paper on behalf of the IFCC Committee on Molecular Diagnostics, International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. 2009;47(11):1343–1350. <https://doi.org/10.1515/CCLM.2009.319>
12. JCTLM-EC-07 Annex II. JCTLM WGI. Nucleic acid review team: Criteria to assess the quality of nominated nucleic acid reference materials with stated nominal properties. 2003. Available from: https://www.bipm.org/documents/20126/53185286/JCTLM-EC-07_Annex_II.pdf/fd696763-8247-f607-957f-13f7f778ea5a [Accessed 08 November 2022].

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Морозова Валерия Витальевна – лаборант ФГБУ «ВНИИМС»; студент California State University, Fresno
Россия, 119361, г. Москва, ул. Озерная, 46
USA, 5241 N. Maple Ave.
Fresno, CA 93740.
e-mail: lerapuri@gmail.com
<http://orcid.org/0000-0003-1251-5872>
Researcher ID: HJY-3009–2023

Кулябина Елена Валериевна – канд. техн. наук, начальник лаборатории ФГБУ «ВНИИМС»
Россия, 119361, г. Москва, ул. Озерная, 46
e-mail: kuliabina@vniims.ru
<http://orcid.org/0000-0002-6076-4569>
Researcher ID: C-5857–2019

Морозов Виталий Юрьевич – менеджер проектов АО «Волга»
Россия, 606400, Нижегородская область, г. Балахна, ул. Горького, 1
e-mail: vitmor50@gmail.com

Кулябина Татьяна Валериевна – канд. физ.-мат. наук, ведущий научный сотрудник ФГБУ «ВНИИМС»
Россия, 119361, г. Москва, ул. Озерная, 46
e-mail: t.kulyabina@vniims.ru
<https://orcid.org/0000-0003-3923-5571>

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Valeria V. Morozova – Laboratory Assistant, All-Russian Scientific Research Institute of Metrological Service; student at California State University, Fresno
46 Ozernaya str., Moscow, 119361, Russia
USA, 5241 N. Maple Ave. Fresno, CA 93740.
e-mail: lerapuri@gmail.com
<http://orcid.org/0000-0003-1251-5872>
Researcher ID: HJY-3009–2023

Elena V. Kulyabina – Cand. Sci. (Eng.), Head of the Laboratory for Metrological Assurance of Biological and Information Technologies, All-Russian Scientific Research Institute of Metrological Service
46 Ozernaya str., Moscow, 119361, Russia
e-mail: kuliabina@vniims.ru
<http://orcid.org/0000-0002-6076-4569>
Researcher ID C-5857–2019

Vitaly Yu. Morozov – Project Manager, JSC «Volga»
1 Gorky str., Balakhna, Nizhny Novgorod region, 606400, Russia
e-mail: vitmor50@gmail.com

Tatiana V. Kulyabina – Cand. Sci. (Phys.-Math. Sci.), Leading Researcher, All-Russian Scientific Research Institute of Metrological Service
46 Ozernaya str., Moscow, 119361, Russia
e-mail: t.kulyabina@vniims.ru
<https://orcid.org/0000-0003-3923-5571>

СТАНДАРТНЫЕ ОБРАЗЦЫ

Научная статья

УДК 544.08

<https://doi.org/10.20915/2077-1177-2023-19-3-55-64>



Особенности применения стандартных образцов – имитаторов для метрологического обеспечения газоаналитических средств измерений

А. В. Колобова  , Л. А. Конопелько, Т. Б. Соколов, О. В. Фатина

ФГУП «Всероссийский научно-исследовательский институт метрологии им. Д. И. Менделеева»,
г. Санкт-Петербург, Россия
 akol@b10.vniim.ru

Аннотация: Газоаналитические измерения, являясь одним из видов измерений физико-химического состава и свойств веществ, охватывают большой объем измерительных задач в различных сферах жизнедеятельности человека. Основными средствами поверки газоаналитических средств измерений являются рабочие эталоны 1-го и 2-го разряда: стандартные образцы состава газовых смесей в баллонах под давлением, меры – источники микропотоков газов и паров, генераторы газовых смесей.

Целью данного исследования являлось обобщение многолетнего опыта специалистов научно-исследовательского отдела государственных эталонов в области физико-химических измерений ФГУП «ВНИИМ им. Д. И. Менделеева» в части применения стандартных образцов – имитаторов для метрологического обеспечения газоаналитических средств измерений, выявление и анализ основных факторов, позволяющих применять имитаторы при испытаниях и поверке средств измерений.

В ходе исследования рассмотрены основные особенности применения стандартных образцов состава газовых смесей в баллонах под давлением в качестве имитаторов реальных сред при метрологическом обеспечении газоаналитических средств измерений, описаны основные различия имитаторов по их эквивалентности с реальной средой, разработаны подходы к оценке возможности применения имитаторов, изучены особенности проведения испытаний в целях утверждения типа и поверки средств измерений с применением имитаторов.

Практическая значимость проведенного исследования заключается в возможности использования результатов метрологами в решении практических задач, возникающих при испытаниях в целях утверждения типа, поверке и калибровке газоаналитических средств измерений.

Ключевые слова: газовые смеси, имитаторы, содержание компонентов, реальные среды, газоанализаторы, анализаторы паров этанола

Используемые сокращения: ФИФ ОЕИ – Федеральный информационный фонд по обеспечению единства измерений; ГЭТ 154–2019 – Государственный первичный эталон единиц молярной доли, массовой доли и массовой концентрации компонентов в газовых и газоконденсатных средах; СИ – средство измерений; ГС – газовая смесь; ИП – измерительный преобразователь.

Ссылка при цитировании: Особенности применения стандартных образцов – имитаторов для метрологического обеспечения газоаналитических средств измерений / А. В. Колобова [и др.] // Эталоны. Стандартные образцы. 2023. Т. 19, № 3. С. 55–64. <https://doi.org/10.20915/2077-1177-2023-19-3-55-64>

Статья поступила в редакцию 14.11.2022; одобрена после рецензирования 23.03.2023; принята к публикации 25.04.2023.

REFERENCE MATERIALS

Research Article

Features of the Use of Reference Materials-imitators for Metrological Support of Gas Analytical Measuring Instruments

Anna V. Kolobova  , Leonid A. Konopelko, Timofei B. Sokolov, Olga V. Fatina

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

 akol@b10.vniim.ru

Abstract: Gas analytical measurements are one of the types of measurements of the physical and chemical composition and properties of substances, and cover a large amount of measurement tasks in various areas of human activity. The main means of calibration of gas analytical measuring instruments are working standards of the 1st and 2nd category: reference materials for the composition of gas mixtures in pressure cylinders, measures – sources of microflows of gases and vapors, gas mixture generators.

The purpose of the research was to summarize the many years of experience of the specialists of the Research Department of State Standards in the field of Physical and Chemical Measurements, D. I. Mendeleev Institute for Metrology, in terms of the use of reference materials-imitators for metrological support of gas analytical measuring instruments, identification and analysis of the main factors that allow the use of imitators in testing and calibration of measuring instruments.

The research considered the main features of the use of reference materials for the composition of gas mixtures in pressure cylinders as imitators of real environments in the metrological support of gas analytical measuring instruments. The main differences between imitators in terms of their equivalence with a real environment were described. Approaches have been developed to assess the possibility of using imitators, the features of testing for the purpose of type approval and verification of measuring instruments using imitators.

The practical significance of the research is the possibility of using the research results by metrologists in solving practical problems that arise during tests for the purpose of type approval, and calibration of gas analytical measuring instruments.

Keywords: gas mixtures, imitators, content of components, real environment, gas analyzers, ethanol vapor analyzers

Abbreviations used: FIF EUM – Federal Information Fund for Ensuring the Uniformity of Measurements; GET 154–2019 – State Primary Standard of Units of Molar Part, Mass Part and Mass Concentration of Components in Gas and Gas Condensate Environs; MI – measuring instrument; GM – gas mixture; MT – measuring transducer.

For citation: Kolobova A. V., Konopelko L. A., Sokolov T. B., Fatina O. V. Features of the use of reference materials-imitators for metrological support of gas analytical measuring instruments. *Measurement Standards. Reference Materials*. 2023;19(3): 55–64. <https://doi.org/10.20915/2077-1177-2023-19-3-55-64>

The article was submitted 14.11.2022; approved after reviewing 23.03.2023; accepted for publication 25.04.2023.

Введение

Газоаналитические измерения, являясь одним из видов измерений физико-химического состава и свойств веществ, охватывают большой объем измерительных задач в различных сферах жизнедеятельности человека [1], таких как:

– контроль загрязняющих веществ в атмосферном воздухе (экологический мониторинг),

– контроль вредных веществ в воздухе рабочей зоны,
– контроль загрязняющих веществ в выбросах производственных объектов и автомобильной техники,
– контроль взрывоопасных газов и паров в воздухе рабочей зоны,
– контроль выбросов парниковых газов,
– контроль содержания компонентов при технологических процессах,

- контроль состава углеводородного сырья и продуктов его переработки,

- контроль паров этанола в выдыхаемом воздухе человека и т. д.

В ФИФ ОЕИ¹ зарегистрировано более 5000 типов газоаналитических средств измерений, в том числе газоанализаторы, сигнализаторы, измерительные системы, хроматографы, масс-спектрометры и т. д.

Газоаналитические средства измерений (СИ) прослеживаются к ГЭТ 154–2019² [2].

Порядок передачи единиц содержания компонентов от ГЭТ 154–2019 газоаналитическим СИ с применением рабочих эталонов 1-го и 2-го разряда установлен в двух государственных поверочных схемах:

- государственная поверочная схема для средств измерений содержания компонентов в газовых и газоконденсатных средах, утвержденная приказом Росстандарта от 31.12.2020 № 2315;

- государственная поверочная схема для средств измерений содержания этанола в газовых средах, утвержденная приказом Росстандарта от 30.12.2019 № 3452.

Основными средствами поверки газоаналитических СИ являются рабочие эталоны 1-го и 2-го разряда [1–3]:

- стандартные образцы состава газовых смесей в баллонах под давлением,

- меры–источники микропотоков газов и паров, применяемые в комплекте с термодиффузионными генераторами газовых смесей,

- генераторы газовых смесей различных типов.

Одной из задач метрологического обеспечения газоаналитических СИ является определение метрологических характеристик средств измерений при поверке и техническом обслуживании с применением газовых смесей (ГС), соответствующих по своим характеристикам реальной анализируемой среде. Реальные анализируемые среды могут быть как «простыми» (бинарные и квазибинарные смеси, например, метан – воздух, кислород – азот и др.), так и «сложными».

В случае «простых» анализируемых сред в большинстве случаев есть возможность поверки и технического обслуживания газоаналитических СИ с применением ГС,

наиболее близко соответствующих реальным средам. В качестве примера можно привести газоанализаторы рудничного газа (метана), поверка и техническое обслуживание которых проводится по ГС метан – воздух.

Примерами «сложных» реальных сред могут быть:

- пары горючих жидкостей с низким давлением насыщенных паров определяемого компонента в смеси с воздухом (предельные углеводороды от C₇H₁₆, ароматические углеводороды и др.) и многокомпонентные смеси (пары нефти и нефтепродуктов и пр.);

- взрывоопасные газовые смеси (водород в кислороде и др.) или невзрывоопасные газовые смеси (водород в диоксиде углерода и др.), которые могут стать взрывоопасными при смешении с воздухом;

- газовые смеси, содержащие токсичные или ядовитые компоненты (фосфорорганические отравляющие вещества, компоненты ракетных топлив);

- газовые смеси в атмосферном воздухе (с содержанием влаги и неопределяемых компонентов – аргон, диоксид углерода и пр., соответствующим составу атмосферного воздуха);

- газовые смеси в промышленных выбросах (многокомпонентные газовые смеси с повышенной температурой и влажностью, наличием химически активных компонентов);

- выдыхаемый воздух с парами этанола (влажность (95±5) %, температура пробы порядка +34 °С, содержание углекислого газа около 5 %).

Очевидно, что создание таких «сложных» газовых сред для метрологического обеспечения газоаналитических средств измерений является задачей высокой сложности. В ряде случаев создание ГС, соответствующих по своим характеристикам реальным анализируемым средам, невозможно или имеет высокую стоимость и трудоемкость. Например, для создания в лабораторных условиях паровоздушных смесей паров горючих жидкостей разработаны и успешно применяются рабочие эталоны – динамические установки (ГПП-1³, ДГК-НВ⁴ и др.), однако их эксплуатация требует определенного уровня квалификации обслуживающего персонала и в любом случае не решает проблему поверки

¹ ФИФ ОЕИ – Федеральный информационный фонд по обеспечению единства измерений: официальный сайт. URL: <https://fgis.gost.ru>

² ГЭТ 154–2019 Государственный первичный эталон единиц молярной доли, массовой доли и массовой концентрации компонентов в газовых и газоконденсатных средах / институт-хранитель ВНИИМ им. Д. И. Менделеева // Федеральный информационный фонд по обеспечению единства измерений : официальный сайт. 2019. URL: <https://fgis.gost.ru/fundmetrology/registry/12/items/1365155> (дата обращения: 28.07.2022).

³ Рабочий эталон 1-го разряда комплекс ГПП-1, рег. номер в ФИФ ОЕИ 48775–11 // Федеральный информационный фонд по обеспечению единства измерений [сайт]. URL: <https://fgis.gost.ru/fundmetrology/registry/4/items/360297> (дата обращения: 15.07.2022).

⁴ Рабочий эталон 1-го разряда комплекс динамический газосмесительный ДГК-НВ, рег. номер в ФИФ ОЕИ 47882–11 // Федеральный информационный фонд по обеспечению единства измерений [сайт]. URL: <https://fgis.gost.ru/fundmetrology/registry/4/items/359260> (дата обращения: 15.07.2022).

и технического обслуживания «в поле» большого объема эксплуатируемых газоаналитических СИ.

Для решения указанных ограничений был разработан подход по применению имитаторов реальных сред. Применение имитаторов реальных сред, например, стандартных образцов (СО) состава газовых смесей в баллонах под давлением, которые по своему составу или свойствам не в полной мере соответствуют реальной среде, но при этом позволяют передать единицу содержания компонентов с необходимой точностью, существенно упрощает поверку и техническое обслуживание СИ, а также значительно снижает затраты пользователя при эксплуатации СИ.

Цель данного исследования – выявление и анализ основных факторов, влияющих на метрологическое обеспечение газоаналитических средств измерений с учетом особенности проведения испытаний в целях утверждения типа и поверки средств измерений, на примере применения стандартных образцов – имитаторов.

Для достижения поставленной цели необходимо решить следующие задачи: провести теоретический анализ ГС – имитаторов, применяемых для метрологического обеспечения газоаналитических СИ; рассмотреть практические примеры статических характеристик СИ по реальной среде и имитатору; продемонстрировать алгоритмы расчета поправочных коэффициентов СИ и погрешности СИ при использовании имитаторов; сформулировать рекомендации по применению ГС – имитаторов для метрологического обеспечения газоаналитических средств измерений.

Теоретический анализ

В качестве имитаторов, как правило, используют ГС в баллонах под давлением, широко распространенные в эксплуатации и отличающиеся высокой стабильностью, в том числе к условиям транспортировки и хранения. Наиболее часто в качестве имитаторов применяют газовые смеси метан – воздух, пропан – воздух (и эти же компоненты в азоте), изобутилен – воздух и др.

Возможность применения имитаторов обусловлена конструктивными и функциональными особенностями газоаналитических средств измерений. В общем виде функцию преобразования газоаналитического средства измерений можно записать в виде

$$P_{\text{вых}} = K \cdot C_{\text{вх}}, \quad (1)$$

где $P_{\text{вых}}$ – выходной сигнал средства измерений (показание);

$C_{\text{вх}}$ – содержание анализируемого компонента на входе средства измерений;

K – обобщенный коэффициент преобразования.

Функциональная схема газоаналитического СИ в общем виде может быть представлена совокупностью трех измерительных преобразователей (ИП) [4] так, как изображено на рис. 1.

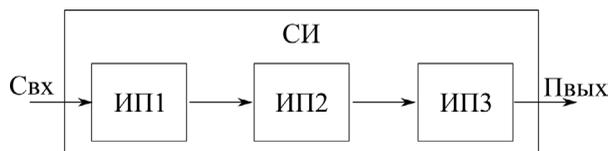


Рис. 1. Функциональная схема газоаналитического средства измерения

Fig. 1. The functional diagram of a gas analytical measuring instrument

Рассмотрим функциональную схему СИ подробнее на рис. 1, где приняты следующие обозначения:

$C_{\text{вх}}$ – входная величина (содержание определяемого компонента в анализируемой среде);

ИП1 – измерительный преобразователь «состав – состав», обеспечивающий масштабные преобразования анализируемой пробы (например, подготовка анализируемой среды – стабилизация температуры, расхода, очистка от механических примесей и т. п.). Фактически ИП1 является устройством отбора и подготовки пробы;

ИП2 – измерительный преобразователь «состав – свойство», обеспечивающий преобразование измеряемой величины (массовая концентрация, объемная доля и т. д.) в физико-химическое свойство чувствительного элемента (сопротивление, проводимость, емкость, электродвижущая сила и т. д.);

ИП3 – измерительный преобразователь «свойство – выходной сигнал», обеспечивающий преобразование физико-химического свойства чувствительного элемента в выходной сигнал (показания), доступный для восприятия оператора;

$P_{\text{вых}}$ – выходной сигнал СИ (показания на дисплее, выходной аналоговый или цифровой сигнал).

Таким образом, в соответствии со схемой, обобщенный коэффициент преобразования газоаналитического средства измерений функционально связан с коэффициентами преобразования отдельных блоков (измерительных преобразователей) средства измерений

$$K = K_1 \cdot K_2 \cdot K_3, \quad (2)$$

где K_1, K_2, K_3 – коэффициенты преобразования соответствующих блоков и модулей ИП1, ИП2, ИП3, входящих в состав СИ.

При этом коэффициенты преобразования K_1 и K_3 обычно являются характеристиками СИ, которые не меняются при изменении состава анализируемой среды.

Коэффициент преобразования K_2 определяет переход от состава к свойству и, как правило, имеет специфичность по отношению к составу и определяет избирательность (селективность) СИ.

ГС – имитатор, как правило, представляет собой ГС, которую можно охарактеризовать как эквивалентную по одному из критериев:

- заменен основной компонент, т. е. вместо определяемого компонента в реальной среде в имитаторе используется эквивалент – поверочный компонент, обладающий схожими физико-химическими свойствами;

- заменен фоновый компонент, характеризующий реальную среду, на эквивалент (например, газовая смесь водород – кислород заменяется газовой смесью водород – азот);

- характеристики имитатора не в полной мере соответствуют реальной среде (например, по содержанию влаги, температуре, наличию неизмеряемых компонентов).

При использовании ГС – имитаторов необходимо обеспечить выполнение неравенства

$$f(\delta_1, \delta_2, \delta_3) \leq \frac{\delta_{СИ}}{K_{зт}}, \quad (3)$$

где δ_1 – погрешность содержания анализируемого компонента в реальной среде;

δ_2 – погрешность ГС – имитатора;

δ_3 – погрешность установленного коэффициента соответствия содержания анализируемого компонента (реальная среда) и имитатора;

$\delta_{СИ}$ – погрешность СИ;

$K_{зт}$ – запас по точности, как правило, от 2 до 3.

С учетом изложенного выше разработаны подходы к оценке практической возможности применения ГС – имитаторов для поверки и обслуживания газоаналитических средств измерений:

- выбор имитатора исходя из принципа действия и конструкции СИ;

- экспериментальные исследования по определению коэффициента пересчета (или функции пересчета) в диапазоне измерений с применением газовых смесей, соответствующих характеристикам реальной среды, и ГС – имитаторов (с учетом сведений от изготовителя средств измерений);

- экспериментальные исследования разброса коэффициента пересчета внутри партии СИ одного типа;

- экспериментальные исследования стабильности коэффициента пересчета;

- установление особых требований к выполнению измерений и обработке результатов измерений при применении имитатора;

- оценка погрешности метода поверки с учетом погрешности имитатора и коэффициента пересчета.

Математические подходы

Возможность применения ГС – имитаторов, как правило, оценивается на этапе разработки и/или на этапе проведения испытаний в целях утверждения типа средств измерений. В ряде случаев целесообразно проведение предварительных исследований метрологических характеристик средств измерений для выбора имитаторов.

С 2000 г. сотрудниками научно-исследовательского отдела государственных эталонов в области физико-химических измерений ФГУП «ВНИИМ им. Д. И. Менделеева» проведен ряд работ по исследованиям и испытаниям нескольких десятков типов средств измерений, при поверке и техническом обслуживании которых применяются имитаторы – стандартные образцы состава газовых смесей в баллонах под давлением.

В качестве примера рассмотрим некоторые типы таких средств измерений и результаты экспериментальных исследований по выбору имитаторов для отдельных измерительных каналов.

Пример 1

Датчики-газоанализаторы ДАФ-М⁵, предназначенные для непрерывных автоматических измерений массовой концентрации углеводородов, в том числе нефти и нефтепродуктов в воздухе. Принцип измерений – фотоионизационный. Реальная среда для исследованного образца – ацетон в воздухе, имитатор – гексан в воздухе. Общий вид статических характеристик СИ по реальной среде и имитатору приведен на рис. 2. Здесь и далее на рисунках статических характеристик СИ приняты обозначения:

$C_{вх}$ – содержание компонента в анализируемой среде на входе СИ, в единицах измеряемой величины;

$C_{изм}$ – результат измерения содержания компонента в анализируемой среде, в единицах измеряемой величины.

Пример 2

Газоанализаторы ОГС-ПГП/М–С₃H₈-А⁶, предназначенные для непрерывного автоматического измерения

⁵ Датчики-газоанализаторы ДАФ-М, изготовитель ФГУП СПО «Аналитприбор», г. Смоленск // Федеральный информационный фонд по обеспечению единства измерений [сайт]. URL: <https://fgis.gost.ru/fundmetrology/registry/4/items/530080> (дата обращения: 15.07.2022).

⁶ Газоанализаторы ОГС-ПГП/М–С₃H₈-А, изготовитель ООО «Пожгазприбор», г. Санкт-Петербург // Федеральный информационный фонд по обеспечению единства измерений [сайт]. URL: <https://fgis.gost.ru/fundmetrology/registry/4/items/536997> (дата обращения: 15.07.2022).

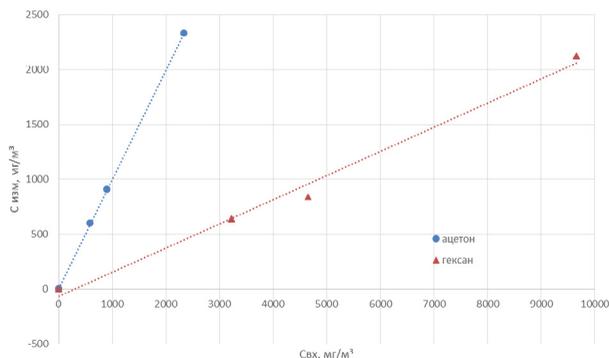


Рис. 2. Общий вид статических характеристик средств измерений по реальной среде и имитатору для датчика-газоанализатора ДАФ-М

Fig. 2. The general view of the static characteristics of measuring instruments based on the real environment, and the imitator for the gas analyzer sensor DAF-M

довзрывоопасных концентраций или объемной доли горючих газов и паров горючих жидкостей в окружающей атмосфере. Принцип измерений – оптический инфракрасный абсорбционный. Реальная среда для исследованного образца СИ – пары дизельного топлива, имитатор – пропан в воздухе. Общий вид статических характеристик СИ по реальной среде и имитатору приведен на рис. 3.

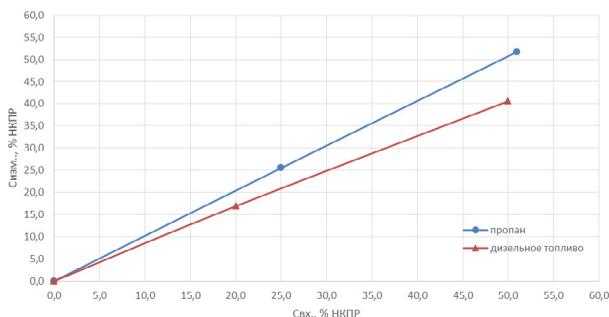


Рис. 3. Общий вид статических характеристик средств измерений по реальной среде и имитатору для газоанализатора ОГС-ПГП/М-С₃N₈-А

Fig. 3. The general view of the static characteristics of measuring instruments based on the real environment and the imitator for the gas analyzer OGS-PGP/M-S₃N₈-A

Пример 3

Газоанализаторы ТП1142⁷, предназначенные для измерений и сигнализации о превышении установленных пределов объемной доли водорода в газовых средах

⁷ Газоанализаторы ТП1142, изготовитель ЗАО Фирма «АНАГАЗ», г. Санкт-Петербург // Федеральный информационный фонд по обеспечению единства измерений [сайт] URL: <https://fgis.gost.ru/fundmetrology/registry/4/items/1388854> (дата обращения: 15.07.2022).

технологических магистралей специальных установок. Принцип измерений – термокондуктометрический. Реальная среда – водород в кислороде, имитатор – водород в азоте. Общий вид статических характеристик СИ по реальной среде и имитатору приведен на рис. 4.

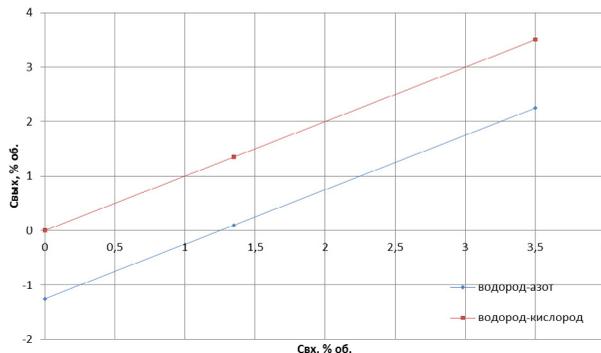


Рис. 4. Общий вид статических характеристик средств измерений по реальной среде и имитатору для газоанализатора ТП1142

Fig. 4. The general view of the static characteristics of measuring instruments based on the real environment and the imitator for the gas analyzer TP1142

Пример 4

Анализаторы паров этанола в выдыхаемом воздухе Alcotest 6820⁸, предназначенные для экспрессных измерений массовой концентрации паров этанола в отобранной пробе выдыхаемого воздуха. Принцип измерений – электрохимический. Реальная среда – этанол в выдыхаемом воздухе (влажность (95±5) %, температура пробы +34 °С), имитатор – этанол в азоте (влажность около 0 %, температура пробы +20 °С). Общий вид статических характеристик СИ по реальной среде и имитатору приведен на рис. 5.

Значения поправочных коэффициентов для датчиков ДАФ-М и газоанализаторов ОГС-ПГП (примеры 1 и 2) по результатам экспериментальных исследований могут быть рассчитаны по формуле:

$$K_i = \frac{C_i^{(пов.)}}{C_i^{д(пов.)}} \cdot \frac{C_i^{д(опр.)}}{C_i^{(опр.)}}, \quad (4)$$

где $C_i^{(пов.)}$ – результат измерений содержания поверочного компонента при подаче i -й ГС, содержащей поверочный компонент (по шкале определяемого компонента);

⁸ Анализаторы паров этанола в выдыхаемом воздухе Alcotest 6820, изготовитель Drager Safety AG & Co. KGaA, Германия // Федеральный информационный фонд по обеспечению единства измерений [сайт]. URL: <https://fgis.gost.ru/fundmetrology/registry/4/items/381645> (дата обращения: 15.07.2022).

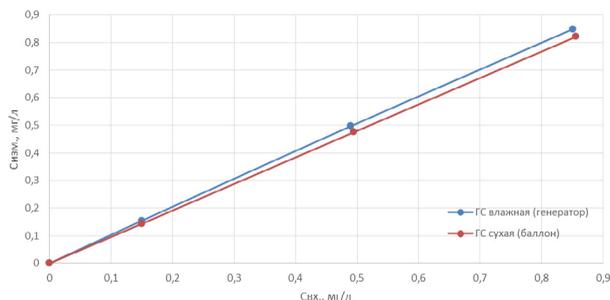


Рис. 5. Общий вид статических характеристик средств измерений по реальной среде и имитатору для анализатора паров этанола в выдыхаемом воздухе Alcotest 6820

Fig. 5. The general view of the static characteristics of measuring instruments based on the real environment and the imitator for the ethanol vapor analyzers for exhaled air Alcotest 6820

$C_i^{д(пов.)}$ – действительное значение содержания поверочного компонента в i -й ГС, содержащей поверочный компонент;

$C_i^{с(опр.)}$ – результат измерений содержания при подаче i -ой ГС, содержащей определяемый компонент;

$C_i^{д(опр.)}$ – действительное значение содержания определяемого компонента в i -й ГС.

Значение абсолютной погрешности средства измерений при использовании имитаторов в общем случае рассчитывается по формуле

$$\Delta = C_i^{с(пов.)} - K_i \cdot C_i^{д(пов.)}, \quad (5)$$

где $C_i^{с(пов.)}$ – результат измерений содержания поверочного компонента при подаче i -й ГС, содержащей поверочный компонент (по шкале определяемого компонента);

$C_i^{д(пов.)}$ – действительное значение содержания поверочного компонента в i -й ГС, содержащей поверочный компонент;

K_i – значение поправочного коэффициента для i -й точки поверки.

Результат измерений объемной доли водорода в кислороде для газоанализатора ТП1142 (пример 3) по измеренному значению выходного сигнала (напряжение постоянного тока от 0 до 10 В) в случае применения газовых смесей – имитаторов состава водород в азоте рассчитывают по формуле:

$$C = K \cdot U_{вых} + \Delta_{N_2}, \quad (6)$$

где $U_{вых}$ – значение выходного сигнала по напряжению при подаче ГС водород в азоте, В;

K – коэффициент преобразования, равный 0,4 %/В;

Δ_{N_2} – поправка, обусловленная заменой ГС состава водород – кислород на ГС состава водород – азот, объемная доля водорода, % ($\Delta_{N_2} = 1,25$ %).

Значение основной абсолютной погрешности измерений объемной доли водорода рассчитывают по формуле:

$$\Delta C = C - C_{ПГС}, \quad (7)$$

где $C_{ПГС}$ – объемная доля водорода, указанная в паспорте на ГС, %;

C – объемная доля водорода, рассчитанная по выходному сигналу с учетом поправки, %.

Результат измерений массовой концентрации этанола для анализатора Alcotest 6820 (пример 4) при подаче ГС в баллоне под давлением C_i , мг/л рассчитывают по формуле

$$C_i = \Pi_i \cdot \frac{101,3}{P} \cdot K^{ГС}, \quad (8)$$

где Π_i – показание анализатора при подаче i -й ГС в баллоне под давлением, мг/л;

$K^{ГС}$ – коэффициент пересчета показаний, $K^{ГС} = 1,05$;

P – атмосферное давление, измеренное с помощью барометра, кПа.

Значение абсолютной погрешности анализатора Δ_i , мг/л, при подаче i -й ГС рассчитывают по формуле

$$\Delta_i = C_i - C_i^{\delta}, \quad (9)$$

где C_i – измеренное значение массовой концентрации этанола при подаче i -й ГС, мг/л;

C_i^{δ} – действительное значение массовой концентрации этанола в i -й ГС в баллоне под давлением, мг/л.

Значение относительной погрешности анализатора δ_i , %, при подаче i -й ГС рассчитывают по формуле

$$\delta_i = \frac{C_i - C_i^{\delta}}{C_i^{\delta}} \cdot 100. \quad (10)$$

Действительное значение массовой концентрации этанола в i -й ГС в баллоне под давлением C_i^{δ} , мг/л, рассчитывают по формуле

$$C_i^{\delta} = C_i^{\delta}(\%) \cdot k \cdot 10, \quad (11)$$

где $C_i^{\delta}(\%)$ – действительное значение объемной доли этанола в i -ой ГС в баллоне под давлением, %;

k – коэффициент пересчета для условий +34 °С и 101,3 кПа, $k = 1,828$.

В некоторых случаях результат измерений содержания определяемого компонента рассчитывают с применением комбинации рассмотренных выше способов – например, для преобразователей измерительных

акусторезонансных АРП1.0⁹, выпускаемых ООО НПФ «ИНКРАМ», г. Москва, при расчете используют и коэффициент пересчета, и поправку [5].

Результаты и обсуждение

Приведенные выше примеры показывают, что задача применения ГС – имитаторов успешно решается для ряда типов СИ, отличающихся принципом измерений, назначением и конструкцией, путем введения коэффициентов пересчета и поправок, определенных в результате исследований или испытаний СИ.

Особым случаем применения ГС – имитаторов является такая ситуация, когда по результатам исследований устанавливается, что при применении газовых смесей – имитаторов использование коэффициента пересчета не требуется в связи с тождественностью показаний средств измерений при анализе реальной среды и имитатора. Например, автоматические газосигнализаторы стационарные для обнаружения фосфорорганических отравляющих веществ АГФ-2¹⁰, основанные на масс-спектрометрическом принципе действия.

При этом следует отметить, что для установления тождественности показаний средств измерений при анализе реальной среды и имитатора требуется выполнить практически такой же объем экспериментальных исследований, как и при установлении коэффициента пересчета.

В особых случаях устанавливается, что применение ГС – имитаторов невозможно, например, в связи со значительным разбросом коэффициента внутри партии средств измерений или его нестабильностью во времени. Как правило, такой результат характерен для средств измерений, основанных на полупроводниковом или термохимическом принципах измерений.

Использование метода имитаторов требует тщательной разработки программы исследований (испытаний), получения большого массива экспериментальных данных, обработки результатов измерений, разработки специфических методик поверки.

⁹ Преобразователи измерительные акусторезонансные АРП1.0, изготовитель ООО НПФ «ИНКРАМ», г. Москва // Федеральный информационный фонд по обеспечению единства измерений [сайт]. URL: <https://fgis.gost.ru/fundmetrology/registry/4/items/367156> (дата обращения: 15.07.2022).

¹⁰ Автоматические газосигнализаторы стационарные для обнаружения фосфорорганических отравляющих веществ АГФ-2, ОАО НПО «Прибор», г. С. Петербург // Федеральный информационный фонд по обеспечению единства измерений [сайт]. URL: <https://fgis.gost.ru/fundmetrology/registry/4/items/1389113> (дата обращения: 15.07.2022).

Кроме того, при проведении исследований необходимо дополнительно учитывать следующее:

– погрешность метода поверки с применением имитаторов должна обеспечивать требуемый запас по точности;

– в ряде случаев имеются особые требования к применению имитаторов, например, при проведении испытаний алкометров необходимо разделять по времени сессии исследований на сухих и влажных смесях и т. п.

Применение ГС – имитаторов предусмотрено рядом национальных и межгосударственных стандартов, например, ГОСТ Р 8.838-2013, ГОСТ Р 8.922-2016, ГОСТ 8.618-2013, ГОСТ 8.629-2013, ГОСТ Р 52350.29.1–2010.

Заключение

В ходе исследований показана актуальность решения задачи применения ГС – имитаторов для метрологического обеспечения газоаналитических средств измерений; проведен теоретический анализ ГС – имитаторов, определены основные этапы исследований по выбору ГС – имитаторов, рассмотрены практические примеры статических характеристик СИ по реальной среде и имитатору; продемонстрированы алгоритмы расчета поправочных коэффициентов СИ и погрешности СИ при использовании имитаторов. На основании результатов исследования выработаны подходы к выбору и применению ГС – имитаторов при проведении испытаний в целях утверждения типа СИ и последующей их поверки.

Вклад соавторов: Колобова А. В. – постановка задачи и разработка концепции исследований, разработка методологии / методики, анализ результатов исследований, внедрение методологии, оформление тезисов, проверка и редакция текста статьи; Конопелько Л. А. – постановка задачи и разработка концепции исследований, анализ результатов исследовательских работ, разработка методических подходов по внедрению методологии применения имитаторов в газоаналитических измерениях, проверка и редакция текста статьи; Соколов Т. Б. – проведение исследовательских работ по применению имитаторов для газоаналитических средств измерений, обработка и анализ результатов исследовательских работ, внедрение методологии, написание чернового варианта статьи, подготовка/создание визуальных материалов; Фатина О. В. – проведение исследовательских работ по применению имитаторов для газоаналитических средств измерений, обработка и анализ результатов исследовательских работ, внедрение методологии, проверка и редакция текста статьи.

Contribution of the authors: Kolobova A. V.– setting the task and developing the concept of research, developing a methodology / method, analyzing research results, implementing the methodology, preparing abstracts, checking and editing the text of the article; Konopelko L. A.– setting the task and developing the concept of research, analyzing the results of research work, developing methodological approaches for implementing the methodology for using equivalents in gas analytical measurements, checking and editing the text of the article; Sokolov T. B.– carrying out research work on the use of equivalents for gas analytical measuring instruments, processing and analyzing the results of research work, implementing the methodology, writing a draft version of the article, preparing / creating visual materials; Fatina O. V.– carrying out research work on the use of equivalents for gas analytical measuring instruments, processing and analyzing the results of research work, implementing the methodology, checking and editing the text of the article.

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. Современная метрология физико-химических измерений: под общей редакцией А. Н. Пронина. СПб.: ООО Издательство ТРИУМФ, 2022. 561 с.
2. Колобова А. В., Конопелько Л. А., Попов О. Г. Государственный первичный эталон единиц молярной доли, массовой доли и массовой концентрации компонентов в газовых и газоконденсатных средах ГЭТ 154-2019 // Эталоны. Стандартные образцы. 2020. Т. 16, № 3. С. 23–35. <https://doi.org/10.20915/2687-0886-2020-16-3-23-35>
3. Колобова А. В. Развитие эталонной базы и средств метрологического обеспечения газоаналитических измерений в Российской Федерации // Измерительная техника. 2022. № 7. С. 36–42. <https://doi.org/10.32446/0368-1025it.2022-7-36-42>
4. Фридман А. Э. Основы метрологии. Современный курс. СПб.: НПО Професионал, 2008. 279 с.
5. Контроль дозврывоопасных концентраций газов и паров с помощью акустического детектора / А. А. Михайлов [и др.] // Химическая безопасность. 2018. Т. 2, № 2. С. 139–150. <https://doi.org/10.25514/CHS.2018.2.14111>

REFERENCES

1. Pronin A. N. (ed.). *Modern metrology of physical and chemical measurements*. St. Petersburg: OOO TRIUMPH; 2022. 561 p. (In Russ.).
2. Kolobova A. V., Konopelko L. A., Popov O. G. State primary standard of units of molar part, mass part and mass concentration of components in gas and gas condensate environs GET 154-2019. *Measurement Standards. Reference Materials*. 2020;16(3):23–35. (In Russ.). <https://doi.org/10.20915/2687-0886-2020-16-3-23-35>
3. Kolobova A. V. Development of the reference base and means of metrological assurance of gas analytical measurements in the Russian Federation. *Measurement Techniques*. 2022;7:36–42. (In Russ.). <https://doi.org/10.32446/0368-1025it.2022-7-36-42>
4. Fridman A. E. *Fundamentals of metrology. Modern course*. St. Petersburg: NPO Professional; 2008. 284 p. (In Russ.).
5. Mikhailov A. A., Etrekova M. O., Storozhenko A. S., Bukharov D. G., Sokolov T. B., Parshikov Yu. G. Checking out pre-explosive concentrations of combustible gases and vapors by means of acoustic detector. *Chemical Safety Science*. 2018;2(2):139–150. <https://doi.org/10.25514/CHS.2018.2.14111>

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

ГОСТ Р 8.838–2013 Государственная система обеспечения единства измерений. Анализаторы паров этанола. Методика поверки = State system for ensuring the uniformity of measurements. Ethanol content analyzers. Verification procedure. М.: Стандартинформ, 2019. 22 с.

ГОСТ Р 8.922–2016 Государственная система обеспечения единства измерений. Газоанализаторы и сигнализаторы дозврывоопасных концентраций паров горючих жидкостей. Методы испытаний = State system for ensuring the uniformity of measurements. Gas analyzers and gas alarm devices for determination of combustible gases and vapors in working zone air. Test methods. М.: Стандартинформ, 2019. 18 с.

ГОСТ 8.618–2013 Государственная система обеспечения единства измерений. Газоанализаторы и сигнализаторы горючих газов и паров горючих жидкостей в воздухе рабочей зоны. Методика поверки = State system for ensuring the uniformity of measurements.

Gas analyzers and gas alarm devices for determination of combustible gases and vapors in working zone air. Verification procedure. М.: Стандартинформ, 2019. 22 с.

ГОСТ 8.629-2013 Государственная система обеспечения единства измерений. Средства поверки стационарные и мобильные для газоанализаторов и сигнализаторов горючих газов и паров горючих жидкостей. Общие технические требования = State system for ensuring the uniformity of measurements. Stationary and mobile verification means for combustible gases and vapors gas analyzers and gas alarm devices. General technical requirements. М.: Стандартинформ, 2019. 10 с.

ГОСТ Р 52350.29.1-2010 (МЭК 60079-29-1:2007) Взрывоопасные среды. Часть 29-1. Газоанализаторы. Общие технические требования и методы испытаний газоанализаторов горючих газов = Explosive atmospheres. Part 29-1. Gas detectors. General technical requirements and test methods of detectors for flammable gases. М.: Стандартинформ, 2011. 40 с.

Об утверждении Государственной поверочной схемы для средств измерений содержания компонентов в газовых и газоконденсатных средах : Приказ Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 31.12.2020 № 2315 // Федеральное агентство по техническому регулированию и метрологии : официальный сайт. 2020.

URL: <https://www.gost.ru/portal/gost/home/activity/documents/orders#/order/217676> (дата обращения: 28.07.2022)

Об утверждении Государственной поверочной схемы для средств измерений содержания этанола в газовых средах : Приказ Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 30 декабря 2019 года № 3452 // Электронный фонд правовых и нормативно-технических документов : официальный сайт. 2020. URL: <https://docs.cntd.ru/document/564647868> (дата обращения: 28.07.2022).

Утвержденные типы средств измерений // Федеральный информационный фонд по обеспечению единства измерений : официальный сайт. URL: <https://fgis.gost.ru/fundmetrology/registry/4> (дата обращения: 08.11.2022)

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

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

Россия, 190005, г. Санкт-Петербург,

Московский проспект, д. 19

e-mail: akol@b10.vniim.ru

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

Конопелько Леонид Алексеевич – д-р техн. наук, профессор кафедры «Теоретическая и прикладная метрология» ФГУП «ВНИИМ им. Д. И. Менделеева»

Россия, 190005, г. Санкт-Петербург,

Московский проспект, д. 19

E-mail: lkonop2@gmail.com

Соколов Тимофей Борисович – руководитель лаборатории разработки методов испытаний и средств поверки приборов в области физико-химических измерений ФГУП «ВНИИМ им. Д. И. Менделеева»

Россия, 190005, г. Санкт-Петербург,

Московский проспект, д. 19

E-mail: treasure@b10.vniim.ru

Фатина Ольга Владимировна – ведущий инженер научно-исследовательского отдела государственных эталонов в области физико-химических измерений ФГУП «ВНИИМ им. Д. И. Менделеева»

Россия, 190005, г. Санкт-Петербург,

Московский проспект, д. 19

E-mail: fatina@b10.vniim.ru

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Anna V. Kolobova – Cand. Sci. (Eng.), Deputy Head of the Research Department of State Standards in the field of Physical and Chemical Measurements, D. I. Mendeleev Institute for Metrology

19 Moskovsky ave.,

St. Petersburg, 190005, Russia

e-mail: akol@b10.vniim.ru

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

Leonid A. Konopelko – Dr. Sci. (Eng.), Professor of the Department of Theoretical and Applied Metrology, D. I. Mendeleev Institute for Metrology

19 Moskovsky ave.,

St. Petersburg, 190005, Russia

e-mail: lkonop2@gmail.com

Timofei B. Sokolov – Head of the Laboratory for the Development of Test Methods and Means for Calibration of Instruments in the field of Physical and Chemical Measurements, D. I. Mendeleev Institute for Metrology

19 Moskovsky ave.,

St. Petersburg, 190005, Russia

E-mail: treasure@b10.vniim.ru

Olga V. Fatina – Leading Engineer of the Research Department of State Standards in the field of Physical and Chemical Measurements, D. I. Mendeleev Institute for Metrology

19 Moskovsky ave.,

St. Petersburg, 190005, Russia

e-mail: fatina@b10.vniim.ru

СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ АНАЛИЗА ВЕЩЕСТВ И МАТЕРИАЛОВ

Научная статья

УДК 53.089.68:519.2

<https://doi.org/10.20915/2077-1177-2023-19-3-65-75>



Об оценке стабильности стандартных образцов

П. В. Мигаль¹  , Е. П. Собина¹ , П. М. Аронов¹, О. Н. Кремлева¹ , В. В. Студенок¹ ,
В. А. Фирсанов¹, С. В. Медведевских² 

¹ УНИИМ – филиал ФГУП «ВНИИМ им. Д. И. Менделеева», г. Екатеринбург, Россия

 mig@uniim.ru

² ФГУП «ВНИИМ им. Д. И. Менделеева», г. Санкт-Петербург, Россия

Аннотация: В настоящей работе приведены сравнительные характеристики отечественного и международного подходов по оценке нестабильности стандартных образцов, описаны предполагаемые изменения в Р 50.2.031-2003. Предложен математический аппарат и алгоритм действий для оценки стандартной неопределенности от нестабильности и срока годности стандартного образца. Рассмотрены подходы к оцениванию неопределенности от нестабильности в случаях отсутствия и наличия значимого тренда аттестованной характеристики стандартного образца во времени. Показано, что существует обоснование минимального количества измерений для исследования стабильности стандартного образца. Установлено, что сглаживание результатов измерений при оценке стабильности стандартного образца приводит к назначению завышенного срока годности.

Ключевые слова: стандартная неопределенность от нестабильности, стандартный образец

Используемые сокращения: СО – стандартный образец; СКО – среднее квадратическое отклонение; $X(\tau)$ – зависимость аттестованного значения от времени; a – угловой коэффициент линейного уравнения $X(\tau)$; τ – момент времени при хранении СО; X_0 – аттестованное значение (в момент времени τ_0 $X(\tau_0) = X_0$); \hat{X}_n – результат определения аттестуемой характеристики СО в n -й момент времени; $\hat{X}(\tau_n)$ – прогнозируемое значение по оцененным параметрам линейной модели (\hat{a}, \hat{X}_0); N – количество результатов измерений, полученных за время исследования стабильности СО ($n = 0, 1, \dots, N-1$); S – случайная составляющая погрешности измерений \hat{X}_n ; Δ_T – целевое значение погрешности от нестабильности СО; $\hat{\Delta}_T$ – найденное значение погрешности от нестабильности СО; τ_c – целевое значение срока годности СО; $\hat{\tau}_c$ – найденное значение срока годности СО; $S(\varepsilon)$ – оценка СКО остатков регрессии; $S(\hat{X}(\tau))$ – оценка СКО линии регрессии; $t_{p, N-2}$ – двусторонний коэффициент Стьюдента для доверительной вероятности p ; $S(\tau_c)$ – СКО погрешности от нестабильности; $u(\tau_c)$ – стандартная неопределенность от нестабильности; τ_c – момент времени при ускоренном старении СО; T_0, T_1 – температуры хранения СО в нормальных условиях и при искусственном старении.

Ссылка при цитировании: Об оценке стабильности стандартных образцов / П. В. Мигаль [и др.] // Эталоны. Стандартные образцы. 2023. Т. 19, № 3. С. 65–75. <https://doi.org/10.20915/2077-1177-2023-19-3-65-75>

Статья поступила в редакцию 29.12.2022; одобрена после рецензирования 10.02.2023; принята к публикации 25.04.2023.

MODERN METHODS OF ANALYSIS OF SUBSTANCES AND MATERIALS

Research Article

On the Stability Testing of Reference Materials

Pavel V. Migal¹  , Egor P. Sobina¹ , Petr M. Aronov¹,
Olga N. Kremleva¹ , Valeriya V. Studenok¹ , Valeriy A. Firsanov¹, Sergey V. Medvedevskikh² 

¹UNIIM – Affiliated Branch of the D. I. Mendeleev Institute for Metrology, Yekaterinburg, Russia,

 sobina_egor@uniim.ru

²D. I. Mendeleev Institute for Metrology, St. Petersburg, Russia

Abstract: The present article presents comparative characteristics of domestic and international approaches to estimating the instability of reference materials, and describes the proposed changes in R50.2.031-2003. A mathematical apparatus and an algorithm of actions for estimating the standard uncertainty due to instability, and the shelf life of a reference material are proposed. Approaches to estimating the uncertainty due to instability in the cases of absence and presence of a significant trend in the certified characteristic of a reference material over time are considered. It is shown that there is a rationale for the minimum number of measurements to study the stability of a reference material. It has been established that the smoothing of the measurement results when estimating the stability of a reference material leads to the appointment of an overestimated shelf life.

Keywords: standard uncertainty due to instability, reference material

Abbreviations used in the article: RM – reference material; MSE – mean squared error; $X(\tau)$ – dependence of the certified value on time; a – slope of the linear equation $X(\tau)$; τ – time point during RM storage; X_0 – certified value (at time τ_0 $X(\tau_0) = X_0$); \hat{X}_n – the result of determining the certified characteristics of the RM at the n -th moment of time; $\hat{X}(\tau_n)$ – the predicted value for the estimated parameters of the linear model (\hat{a}, \hat{X}_0); N – the number of measurement results obtained during the study of RM stability ($n=0, 1, \dots, N-1$); S – the random component of measurement error \hat{X}_n ; Δ_T – the target error value due to RM instability; $\hat{\Delta}_T$ – the obtained error value due to RM instability; τ_T – the target shelf life of the RM; $\hat{\tau}_T$ – the obtained value of the shelf life of the RM; $S(\varepsilon)$ – estimation of MSE of residuals; $S(\hat{X}(\tau))$ – estimation of MSE of the regression line; $t_{p, N-2}$ – two-tailed Student's coefficient for the confidence level p ; $S(\tau_i)$ – the MSE error due to instability; $u(\tau_i)$ – standard uncertainty due to instability; τ_i – time point during RM artificial aging; T_0, T_1 – the RM storage temperatures under normal conditions and during artificial aging.

For citation: Migal P. V., Sobina E. P., Aronov P. M., Kremleva O. N., Studenok V. V., Firsanov V. A. et al. On the stability testing of reference materials. *Measurement Standards. Reference Materials*. 2022;19(3):65–75. <https://doi.org/10.20915/2077-1177-2023-19-3-65-75>

The article was submitted 29.12.2022; approved after reviewing 10.02.2023; accepted for publication 25.04.2023.

Введение

Стандартные образцы (СО) в большинстве случаев являются средством хранения и передачи единицы физической величины при поверке и калибровке средств измерений состава и свойств веществ, т. е. выполняют функции эталонов. Очевидно, что для передачи единицы величины, хранимой стандартным образцом, необходимо принимать во внимание неопределенность значения этой величины. Одним из источников неопределенности аттестованного значения стандартного образца является его нестабильность во времени.

В 2003 г. была разработана рекомендация по оцениванию характеристики стабильности стандартных образцов Р 50.2.031-2003. В настоящее время некоторые подходы, описанные в Р 50.2.031-2003, не вполне согласуются с международной практикой, которая основана на применении подходов, описанных в ISO Guide 35:2017.

Сравнительный анализ

В основе подходов, описанных в Р 50.2.031-2003 и ISO Guide 35:2017, лежит очевидное предположение, которое заключается в том, что аттестованное значение

состава или свойства СО может меняться во времени. Исходя из этого утверждения предлагается, например, линейная модель такого поведения

$$X(\tau) = X_0 + a \cdot \tau, \quad \tau \geq 0, \quad (1)$$

где X_0 – установленное аттестованное значение СО;
 a – угловой коэффициент линейного уравнения;
 τ – интервал времени.

Для оценки характеристики погрешности от нестабильности в течение некоторого периода получают N результатов измерений аттестуемой характеристики \tilde{X}_n ($n=0, 1, \dots, N-1$) в моменты времени.

Основное различие математического аппарата в Р 50.2.031-2003 и ISO Guide 35:2017 заключается в том, что в отечественной рекомендации предполагается сглаживание результатов измерений. Коэффициент сглаживания зависит от соотношения случайной составляющей погрешности применяемой методики измерений к пределу допускаемой погрешности исследуемого СО и может принимать значения от 0,1 до 0,3 ($\alpha (S/\Delta) \in 0.1 \dots 0.3, S/\Delta \leq 2$). Известно, что любое сглаживание вносит систематическую погрешность и снижает случайную. Вероятно, разработчики Р 50.2.031–2003 ввели такой подход для снижения влияния выбросов, которые могут присутствовать среди результатов измерений и для уменьшения влияния случайной погрешности методики на оценку срока годности СО. При этом применение сглаживания в ряде случаев (например, при $a \rightarrow 0$) может привести к колоссальному завышению срока годности.

Для иллюстрации подобного эффекта авторы провели синтетический тест со следующими параметрами: $S/\Delta \approx 1$; $N=21$; $a \rightarrow 0$. Графически результаты оценки срока годности представлены на рис. 1, где видно, что доверительные границы уравнения (1) превышают целевую погрешность от нестабильности на сроке 27 месяцев, в то время как расчет по Р 50.2.031-2003 приводит к сроку годности более 50 месяцев.

Выбор числа измерений

В ISO Guide 35:2017 нет четких критериев выбора продолжительности исследований СО и необходимого количества результатов измерений для оценки стабильности СО (в отличие от Р 50.2.031-2003, где приведены рекомендации по выбору N на основе величины отношения случайной составляющей погрешности применяемой методики измерений к пределу допускаемой погрешности исследуемого СО). Эти рекомендации даны в виде таблицы без пояснения смысла и причин, которые лежат в основе численного значения N .

В результате исследований, направленных на актуализацию Р 50.2.031–2003, авторами было принято решение математически обосновать основные процедуры эксперимента по изучению стабильности СО. Таким образом, установлено

$$S / \Delta_T \leq 2, N > t_{p, N-2}^2 \cdot (1 + 3 \cdot \frac{N-1}{N+1}) \cdot \left(\frac{S}{\Delta_T} \right)^2, \quad (2)$$

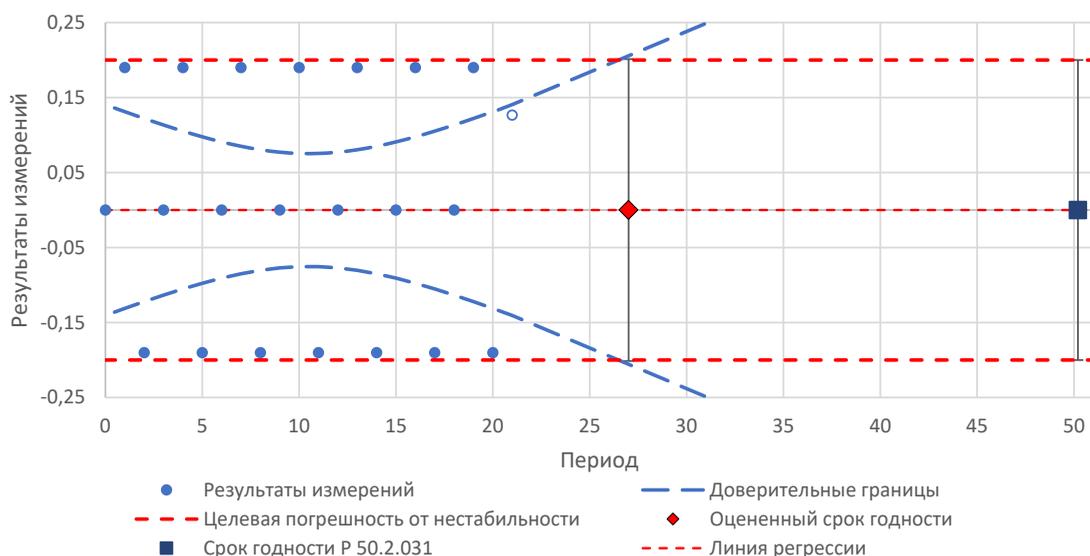


Рис. 1. Графическое представление результатов оценки срока годности СО со следующими параметрами: $S/\Delta \approx 1$; $N=21$; $a \rightarrow 0$

Fig. 1. A graphical representation of the estimation results of the shelf life of the RM with the following parameters: $S/\Delta \approx 1$; $N=21$; $a \rightarrow 0$

где S – случайная составляющая погрешности применяемой методики измерений;

Δ_T – целевое значение погрешности от нестабильности СО;

$t_{p,N-2}$ – коэффициент Стьюдента для доверительной вероятности p .

Смысл условия для N состоит в том, что для стабильных СО ($a = 0$) нестабильность, обнаруживаемая вследствие влияния случайных погрешностей методики измерений, с вероятностью p не превысит целевого значения. По сути, выполнение этого условия обеспечивает нахождение доверительного интервала для регрессии (1) внутри полосы $\pm \Delta_T$ по крайней мере на период измерений для выявления нестабильности, а также определения срока годности СО вне этого периода.

Оценка параметров регрессии

Для нахождения описанного доверительного интервала находят оценки параметров линейной модели (1) методом наименьших квадратов:

$$\hat{a} = \frac{\sum_{n=0}^{N-1} (\tilde{X}_n - \bar{X})(\tau_n - \bar{\tau})}{\sum_{n=0}^{N-1} (\tau_n - \bar{\tau})^2}, \quad (3)$$

$$\hat{X}_0 = \bar{X} - \hat{a} \cdot \bar{\tau}, \quad (4)$$

где $\bar{X} = \frac{1}{N} \sum_{n=0}^{N-1} \tilde{X}_n$, $\bar{\tau} = \frac{1}{N} \sum_{n=0}^{N-1} \tau_n$;

а также статистические оценки среднеквадратических отклонений (СКО) погрешностей измерений и построенной зависимости [1]:

$$S(\varepsilon) = \sqrt{\frac{1}{N-2} \sum_{n=0}^{N-1} (\tilde{X}_n - \hat{X}(\tau_n))^2}, \quad (5)$$

$$S(\hat{X}(\tau)) = S(\varepsilon) \cdot \sqrt{\frac{1}{N} + \frac{(\tau - \bar{\tau})^2}{\sum_{n=0}^{N-1} (\tau_n - \bar{\tau})^2}}. \quad (6)$$

Очевидно, что аттестованное значение СО на протяжении всего срока годности (τ_r) должно находиться внутри доверительного интервала с учетом прогнозируемого значения аттестуемой характеристики, т. е. должно выполняться неравенство

$$\begin{aligned} \hat{X}(\tau) - t_{p,N-2} \cdot S(\hat{X}(\tau)) &\leq X(\tau) \leq \\ &\leq \hat{X}(\tau) + t_{p,N-2} \cdot S(\hat{X}(\tau)). \end{aligned} \quad (7)$$

Характеристики стабильности СО

На основе вышеизложенного можно оценить характеристики стабильности СО:

а) определить погрешность от нестабильности на основании целевого срока годности по формуле

$$\hat{\Delta}_T(\tau_r) = |\hat{a}| \cdot \tau_r + t_{p,N-2} \cdot S(\hat{X}(\tau_r)), \quad (8)$$

б) определить срок годности ($\hat{\tau}_r$) на основании целевой погрешности от нестабильности (Δ_T) как положи-

тельный корень квадратного уравнения относительно τ_r

$$\frac{1}{N} + \frac{(\tau_r - \bar{\tau})^2}{\sum_{n=0}^{N-1} (\tau_n - \bar{\tau})^2} = \frac{(\hat{\Delta}_T - |\hat{a}| \cdot \tau_r)^2}{(t_{p,N-2} \cdot S(\varepsilon))^2}. \quad (9)$$

Для иллюстрации расчета рассмотрим модифицированный пример из Р 50.2.031–2003. Графически он представлен на рис. 2, где приведены результаты измерений массовой доли сырого жира в течение половины предполагаемого срока годности (24 мес.). На основании этих результатов измерений построена зависимость $X(\tau) = -2,6923 \cdot 10^{-3} \cdot \tau + 8,1656$ и оценены доверительные границы $t_{p,N-2} \cdot S(\hat{X}(\tau))$ при $p = 0,95$.

В табл. 1 приведены исходные данные и результаты расчетов для описанного выше примера. Значения искомых параметров округлены до 6-го знака для возможности валидации расчетов по алгоритмам, предложенным в статье.

Из рис. 2 виден смысл формулы (8) – это точка, в которой перестает выполняться неравенство (7), т. е. прогнозируемое аттестованное значение выходит за пределы целевой погрешности от нестабильности с учетом доверительных границ линии регрессии по (6) [2]. Этот подход оправдан, когда погрешность/неопределенность от нестабильности вносит значительный вклад в точность аттестованного значения. Тогда целесообразно пожертвовать сроком годности для обеспечения заданной точности.

С другой стороны, в ряде случаев продолжительный срок годности может превалировать над точностью аттестованного значения и погрешность/неопределенность от нестабильности не скажется на потребительских свойствах СО. Тогда оценить вклад в точность аттестованного значения от нестабильности можно по формуле (9).

Период исследований стабильности

На основании анализа составляющих погрешности от нестабильности (см. (8) и ранее описанные составляющие) можно выделить 2 основных источника:

1-е слагаемое при $a \rightarrow 0$ стремится к нулю, а при значимости a может стать основным источником

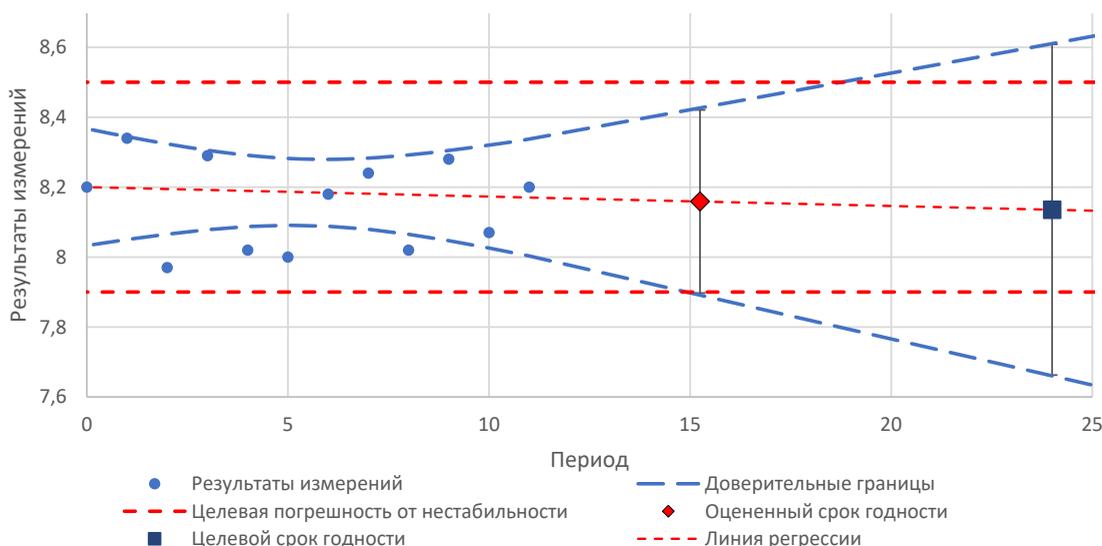


Рис. 2. Пример оценки срока годности и целевой погрешности от нестабильности СО по предложенным алгоритмам
 Fig. 2. An example of estimating the shelf life and the target error due to instability of the RM using the proposed algorithms

Таблица 1. Исходные данные и расчеты
 Table 1. The initial data and calculations

Исходные данные		Рассчитанные параметры	
Период, мес.	Результат, %	Параметр	Значение
0,00	8,20	СКО погрешностей регрессии $S(\varepsilon)$	0,134408
1,00	8,34	Число степеней свободы $N-2$	10
2,00	7,97	Коэффициент Стьюдента t	2,23
3,00	8,29	Оценка СКО линии регрессии $S(X)$	0,212235
4,00	8,02	Целевое значение срока годности τ_T	24
5,00	8,00	Доверительные границы погрешности от нестабильности $\hat{\Delta}_T(\tau_T)$	0,535922
6,00	8,18	Стандартная неопределенность от нестабильности $u(\tau_T)$	0,214789
7,00	8,24	Допускаемые границы погрешности от нестабильности Δ_T	0,3
8,00	8,02	Найденное значение срока годности $\hat{\tau}_T$	15,2467
9,00	8,28	Доверительные границы погрешности от нестабильности $\hat{\Delta}_T(\hat{\tau}_T)$	0,3
10,00	8,07	Стандартная неопределенность от нестабильности $u(\hat{\tau}_T)$	0,1186104
11,00	8,20	–	–

погрешности от нестабильности, т. к. в этом случае очевидно изменение свойств/состава материала СО во времени;

2-е слагаемое тем меньше, чем больше величина N и период исследований и чем меньше величина $S(\varepsilon)$, которая характеризует СКО погрешностей регрессии.

Из рис. 1, 2 видно, что доверительный интервал имеет наименьшее значение в середине периода исследований и увеличивается при прогнозировании срока годности.

В этой связи можно действовать следующим образом.

Выбирают первоначальную продолжительность исследований – не менее половины предполагаемого срока годности, оценивают необходимое число N и проводят не менее трех измерений X . С опорой на полученные результаты делают предварительные оценки погрешности от нестабильности на основании целевого срока годности или срока годности на основании целевой погрешности от нестабильности (как описано выше). Измерения повторяют (желательно через равные промежутки времени) до тех пор, пока погрешность от нестабильности или значение срока годности не станут соответствовать установленным требованиям (например, описанным в техническом задании на разработку СО) или до тех пор, когда дальнейшие исследования становятся нецелесообразными (например, обнаруживается нестабильность материала СО, которая не позволит использовать этот материал по целевому назначению).

Примечательно, что при использовании такого подхода становится возможным на ранних этапах исследований скорректировать план эксперимента и оценить характеристики точности от нестабильности СО более корректно.

Другой важной составляющей продолжительности исследований нестабильности является зависимость скорости деградации материала СО от величины внешнего воздействующего фактора. Если такая зависимость имеется, то исследования можно провести в условиях искусственного старения [3]. Продолжительность времени исследования при ускоренном старении материала СО определяется исходя из предполагаемого срока годности экземпляра СО. Когда фактором нестабильности СО является температура хранения СО, период исследования нестабильности СО при ускоренном старении определяют, согласно правилу Вант-Гоффа, по формуле

$$\tau_v = \tau_r / \gamma^{\frac{T_1 - T_0}{10}}, \quad (10)$$

где τ_v – период исследования нестабильности СО при ускоренном старении;

τ_r – предполагаемый срок годности СО при температуре хранения;

T_0, T_1 – температура хранения материала СО и температура хранения СО при ускоренном старении;

γ – коэффициент ускорения реакции (принимается равным 2 или оценивается экспериментально).

При использовании ускоренного старения в расчетах значения $\tau_1, \dots, \tau_{N-1}$ необходимо привести к нормальному используя уравнение

$$\tau_n = \tau_{v,n} \cdot \gamma^{\frac{T_1 - T_0}{10}}. \quad (11)$$

Исходя из правила Вант-Гоффа для оценки коэффициента γ необходимо определить величины τ_v и τ_r . Для этого необходимо провести эксперимент при разных температурах хранения СО [4]. Выбирают такую T_x , чтобы $T_0 \leq T_x \ll T_1$. Тогда

$$\gamma = \left(\frac{\tau_v}{\tau_x} \right)^{10/T_1 - T_x}. \quad (12)$$

Следует обратить внимание, что T_x может быть равен T_0 , а значит, можно совместить классическое и ускоренное исследование стабильности СО для оценки коэффициента ускорения.

По аналогии с описанным выше подходом проводят эксперимент по оцениванию стабильности при T_x и T_1 . Выбор продолжительности исследований τ_v при T_1 производят по формуле (10) при $\gamma = 2$. Получают N результатов измерений при T_x и T_1 в течение τ_v . Рассчитывают соответствующие коэффициенты линейной регрессии \hat{a}_x и \hat{a}_v по аналогии с (3).

Вычисление проводят по формуле

$$\gamma = \left(\frac{\hat{a}_v}{\hat{a}_x} \right)^{10/T_1 - T_x}. \quad (13)$$

Следует обратить внимание на то, что \hat{a}_x может быть незначим (например, по критерию Стьюдента) по результатам эксперимента. Это может быть вызвано недостаточно высоким значением T_x или малой продолжительностью исследований. В такой ситуации целесообразно увеличить значение T_x или τ_v .

Известное значение коэффициента ускорения позволяет более корректно определить характеристики стабильности СО и зачастую помогает еще быстрее исследовать стабильность СО при периодическом выпуске, контроле стабильности последующих партий данного СО или других СО, являющихся аналогами. Например, в [5] описано исследование стабильности СО растворов химических элементов, где было установлено значение $\gamma = 3,2$, что позволило значительно уменьшить срок исследований стабильности схожих СО, а также разработать экспрессный способ оценки стабильности новых партий СО того же типа.

Стандартная неопределенность от нестабильности

В зависимости от свойств построенной зависимости от аттестованного значения СО от времени возможны

различные варианты преобразования погрешности от нестабильности ($\hat{\Delta}_T(\tau_r)$) в соответствующую стандартную неопределенность. Например, в ISO Guide 35:2017 (п. 8.6, 8.7.4) описан случай, когда наблюдается значимый тренд линейной регрессии, рекомендовано преобразование тренда в стандартную неопределенность и включение, вместе с неопределенностью ожидаемой деградации, в неопределенность приписанного значения (например, с использованием равномерного распределения, если наблюдается линейный тренд). Математический аппарат для описанных рекомендаций в ISO Guide 35:2017 не приведен, но при этом указано, что «полученная неопределенность для зависящего от времени сертифицированного значения может быть применима только к одной стороне интервала в связи с тем, что деградация имеет тенденцию распространяться только в одном направлении, что приводит к асимметричным неопределенностям».

Авторы не отрицают возможность применения различных вариантов преобразования погрешности от нестабильности в соответствующую стандартную неопределенность. Конкретные варианты должны быть основаны на принципах, изложенных в Руководстве по выражению неопределенности измерений JCGM 100:2008. Однако в предположении равномерного распределения величины, связанной с угловым коэффициентом регрессии, стандартное отклонение погрешности и стандартная неопределенность от нестабильности CO могут быть вычислены по формуле

$$S(\tau_r) = u(\tau_r) = \sqrt{\left(\frac{\hat{a} \cdot \tau_r}{\sqrt{3}}\right)^2 + S(\hat{X}(\tau_r))^2}, \quad (14)$$

где $S(\tau_r)$ – стандартное отклонение погрешности от нестабильности;

$u(\tau_r)$ – стандартная неопределенность от нестабильности.

Заключение

В результате проведенной работы по пересмотру Р 50.2.031–2003:

- гармонизированы подходы с международной практикой, описанной в ISO Guide 35:2017;

- приведены алгоритмы оценки стандартного отклонения и стандартной неопределенности от нестабильности аттестуемой характеристики CO;

- устранены технические неточности в алгоритмах и примерах;

- новые алгоритмы позволяют адекватно оценить срок годности CO;

- приведен конкретный алгоритм действий для оценки характеристик стабильности CO;

- даны критерии выбора продолжительности исследований CO и необходимого количества результатов измерений для оценки стабильности CO.

Отдельно можно отметить, что описанные алгоритмы можно применять для исследования как долговременной, так и кратковременной стабильности CO [6].

Приложение 1. Вывод неравенства (2)

Полагают заданным целевое значение погрешности от нестабильности CO $\hat{\Delta}_T$. Тогда из формул (3), (5), (7) следует равенство

$$|a| \cdot \tau_r + t_{p,N-2} \cdot S(\varepsilon) \cdot \sqrt{\frac{1}{N} + \frac{(\tau_r - \bar{\tau})^2}{\sum_{n=0}^{N-1} (\tau_n - \bar{\tau})^2}} = \hat{\Delta}_T, \quad (15)$$

а также неравенство

$$t_{p,N-2} \cdot S(\varepsilon) \cdot \sqrt{\frac{1}{N} + \frac{(\tau_r - \bar{\tau})^2}{\sum_{n=0}^{N-1} (\tau_n - \bar{\tau})^2}} \leq \hat{\Delta}_T. \quad (16)$$

Возводя в квадрат обе части (16), получают

$$t_{p,N-2}^2 \cdot \frac{S^2(\varepsilon)}{N} \cdot \left(1 + \frac{(\tau_{N-1} - \bar{\tau})^2}{S_\tau^2}\right) \leq \hat{\Delta}_T^2, \quad (17)$$

где

$$S_\tau^2 = \frac{1}{N} \sum_{n=0}^{N-1} (\tau_n - \bar{\tau})^2. \quad (18)$$

Учитывая, что для срока годности выполняется неравенство $\tau_r > \tau_{N-1}$, из (17) получают

$$t_{p,N-2}^2 \cdot \frac{S^2(\varepsilon)}{N} \cdot \left(1 + \frac{(\tau_{N-1} - \bar{\tau})^2}{S_\tau^2}\right) < \hat{\Delta}_T^2. \quad (19)$$

Если измерения производятся через равные промежутки времени, то есть

$$\tau_n = \Delta\tau \cdot n, \quad n = \overline{0, N-1}, \quad (20)$$

то величины τ и S_τ^2 могут быть вычислены аналитически

$$\bar{\tau} = \frac{1}{N} \sum_{n=1}^{N-1} \tau_n = \Delta\tau \cdot \frac{1}{N} \sum_{n=1}^{N-1} n = \Delta\tau \cdot \frac{N-1}{2}. \quad (21)$$

Отсюда следует, что

$$\bar{\tau} = \Delta\tau \cdot \frac{N-1}{2} \text{ и } \tau_{N-1} - \bar{\tau} = \Delta\tau \cdot \frac{N+1}{2}. \quad (22)$$

Для величины (18) получают

$$S_{\tau}^2 = \frac{1}{N} \sum_{n=0}^{N-1} (\tau_n - \bar{\tau})^2 = \frac{1}{N} \cdot \sum_{n=1}^{N-1} \tau_n^2 - \bar{\tau}^2 = (\Delta\tau)^2 \cdot \frac{1}{N} \cdot \sum_{n=1}^{N-1} n^2 - (\Delta\tau)^2 \cdot \left(\frac{N-1}{2}\right). \quad (23)$$

С учетом формулы суммирования квадратов натуральных чисел [7] получают

$$\frac{1}{N} \cdot \sum_{n=1}^{N-1} n^2 = \frac{(N-1) \cdot (2 \cdot N - 1)}{6} \quad (24)$$

и для величины (23)

$$S_{\tau}^2 = (\Delta\tau)^2 \cdot \frac{N^2 - 1}{12}. \quad (25)$$

С учетом формул (22) и (25) получают

$$\frac{(\tau_{N-1} - \bar{\tau})^2}{S_{\tau}^2} = 3 \cdot \frac{N-1}{N+1}. \quad (26)$$

Таким образом, для измерений, проводимых через равные промежутки времени, неравенство (19) принимает вид

$$t_{p,N-2}^2 \cdot \frac{S^2(\varepsilon)}{N} \cdot \left(1 + 3 \cdot \frac{N-1}{N+1}\right) < \hat{\Delta}_T^2. \quad (27)$$

Из (27) следует, что число измерений N следует выбирать минимальным, для которого выполняется условие (2).

Приложение 2. Квадратное уравнение для определения срока годности СО

Полагают, что известно максимальное допустимое значение погрешности от нестабильности $\hat{\Delta}_T$. Тогда в течение срока годности погрешность от нестабильности не должна превышать максимально допустимое значение $\hat{\Delta}_T(\tau) \leq \hat{\Delta}_T$ и вследствие монотонного возрастания функции, описывающей погрешность от нестабильности СО для моментов времени $\tau > \tau_{N-1}$, срок годности определяется как положительный корень квадратного уравнения относительно τ_T

$$\hat{\Delta}_T(\hat{\tau}_T) = \hat{\Delta}_T. \quad (28)$$

Уравнение (8) с учетом формул (3) и (6) приобретает вид

$$|\hat{a}| \cdot \bar{\tau}_T + t_{p,N-2} \cdot S(\varepsilon) \cdot \sqrt{\frac{1}{N} + \frac{(\tau_T - \bar{\tau})^2}{\sum_{n=0}^{N-1} (\tau_n - \bar{\tau})^2}} = \hat{\Delta}_T. \quad (29)$$

Переносим первое из слагаемых из левой части в правую и возводя обе части уравнения в квадрат, получают следующее квадратное уравнение

$$\frac{1}{N} + \frac{(\hat{\tau}_T - \bar{\tau})^2}{\sum_{n=0}^{N-1} (\tau_n - \bar{\tau})^2} = \frac{(\hat{\Delta}_T - |\hat{a}| \cdot \hat{\tau}_T)^2}{(t_{p,N} - 2 \cdot S(\varepsilon))^2}, \quad (30)$$

тогда τ_T можно выразить как

$$\hat{\tau}_T = \frac{q + w}{e}, \quad (31)$$

где

$$q = \sqrt{S^2(\varepsilon) \cdot \sum_{n=0}^{N-1} (\tau_n - \bar{\tau})^2 \cdot N \cdot t_{p,N-2}^2 \cdot \left(N \cdot \hat{\Delta}_T \cdot \left[\hat{\Delta}_T - 2 \cdot \bar{\tau} \cdot |\hat{a}| \right] + \left[\bar{\tau} \cdot N + \sum_{n=0}^{N-1} (\tau_n - \bar{\tau})^2 \right] \cdot \left[\hat{\Delta}_T^2 - S^2(\varepsilon) \cdot t_{p,N-2}^2 \right] \right)}, \quad (32)$$

$$w = S^2(\varepsilon) \cdot \bar{\tau} \cdot N \cdot t_{p,N-2}^2 - \sum_{n=0}^{N-1} (\tau_n - \bar{\tau})^2 \cdot N \cdot |\hat{a}| \cdot \hat{\Delta}_T, \quad (33)$$

$$e = S^2(\varepsilon) \cdot N \cdot t_{p,N-2}^2 - \sum_{n=0}^{N-1} (\tau_n - \bar{\tau})^2 \cdot N \cdot \hat{a}^2. \quad (34)$$

Приложение 3. Файл Microsoft® Excel® «Calc. xlsm» с примером расчета доступен по адресу: <https://uniim.ru/calculations/>

Благодарности: Это исследование не получало финансовой поддержки в виде гранта от какой-либо организации государственного, коммерческого или некоммерческого сектора.

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

Вклад соавторов: Мигаль П. В. – определение замысла и методологии статьи, анализ литературы, обработка экспериментальных данных, работа с текстом статьи; Соби́на Е. П. – концепция и инициирование исследования, методическая поддержка, общее руководство работами, анализ результатов; Аронов П. М. – анализ математических алгоритмов, проведение математических исследований, описание алгоритмов; Кремлева О. Н. – участие в общем редактировании статьи, методическая поддержка исследований, положенных в основу статьи; Студенок В. В. – редактирование статьи, предоставление экспериментальных данных в примерах для

оценки применимости предложенных моделей и алгоритмов в метрологической практике в области стандартных образцов; Фирсанов В. А. – программирование алгоритмов по обработке экспериментальных данных для оценки стабильности стандартных образцов; Медведевских С. В. – участие в проведении исследовательских работ в части статистической обработки экспериментальных данных.

Contribution of the authors: Migal P. V. – definition of the idea and methodology of the article, analysis of literature, processing of experimental data, work on the text of the article; Sobina E. P. – concept and initiation of the research, methodological support, general management of the work, analysis of the results; Aronov P. M. – analysis of mathematical algorithms, mathematical research, description of algorithms; Kremleva O. N. – participation in the general editing of the article, methodological support for the research underlying the article; Studenok V. V. – editing of the article, providing experimental data for examples to assess the applicability of the proposed models and algorithms in metrological practice in the field of reference materials; Firsanov V. A. – programming of algorithms for processing experimental data to assess the stability of reference materials; Medvedevskikh S. V. – participation in research work in terms of statistical processing of experimental data.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. Авторы Медведевских С. В., Собина Е. П., Кремлева О. Н. входят в состав редакционной коллегии журнала «Эталоны. Стандартные образцы».

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 authors: Medvedevskikh S. V., Sobina E. P., Kremleva O. N. are members of the Editorial Board of the journal «Measurement Standards. Reference Materials».

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. Дрейпер Н., Смит Г. Прикладной регрессионный анализ. В 2 т. Т. 1. М.: Финансы и статистика, 1986. 366 с.
2. Pauwels J., Lamberty A., Schimmel H. Quantification of the expected shelf-life of certified reference materials // *Fresenius' Journal of Analytical Chemistry*. 1998. Vol. 361. P. 395–399. <https://doi.org/10.1007/s002160050913>
3. Planning and combining of isochronous stability studies of CRMs / T. P. J. Linsinger [et al.] // *Accreditation and Quality Assurance*. 2004. Vol. 9, № 8. P. 464–472. <https://doi.org/10.1007/s00769-004-0818-x>
4. Lamberty A., Schimmel H., Pauwels J. The study of the stability of reference materials by isochronous measurements. *Fresenius' Journal of Analytical Chemistry*. 1998. Vol. 360, № 3. P. 359–361. <https://doi.org/10.1007/s002160050711>
5. Мигаль П. В. Разработка и исследования эталонов сравнения в виде чистых металлов (V, Cr, Mn, Fe, Co, Ni, Cu, Zn, Cd) для повышения точности характеристики стандартных образцов растворов химических элементов: дисс. канд. тех. наук. ВНИИМ. СПб. 2019. 133 с.
6. Homogeneity and stability of reference materials / T. P. J. Linsinger [et al.] // *Accreditation and Quality Assurance*. 2001. Vol. 6, № 1. P. 20–25. <https://doi.org/10.1007/s007690000261>
7. Абрамович В. С. Суммы одинаковых степеней натуральных чисел // *Квант*. 1973. № 5. С. 22–25.

REFERENCES

1. Dreijper N., Smit G. Applied regression analysis. In 2 vol. of vol. 1. Moscow: Finansy i statistika; 1986. 366 p. (In Russ.).
2. Pauwels J., Lamberty A., Schimmel H. Quantification of the expected shelf-life of certified reference materials. *Fresenius' Journal of Analytical Chemistry*. 1998;361:395–399. <https://doi.org/10.1007/s002160050913>
3. Linsinger T. P. J., van der Veen A. M. H., Gawlik B. M., Pauwels J., Lamberty A. Planning and combining of isochronous stability studies of CRMs. *Accreditation and Quality Assurance*. 2004;9(8):464–472. <https://doi.org/10.1007/s00769-004-0818-x>
4. Lamberty A., Schimmel H., Pauwels J. The study of the stability of reference materials by isochronous measurements. *Fresenius' Journal of Analytical Chemistry*. 1998;360(3):359–361. <https://doi.org/10.1007/s002160050711>
5. Migal P. V. Development and research of reference standards in the form of pure metals (V, Cr, Mn, Fe, Co, Ni, Cu, Zn, Cd) to improve the accuracy of characterization of standard samples of solutions of chemical elements [dissertation]. St. Petersburg: D. I. Mendeleev Institute for Metrology; 2019. 133 p. (In Russ.).

6. Linsinger T. P. J., Pauwels J., van der Veen A. M. H., Schimmel H., Lambert A. Homogeneity and stability of reference materials. *Accreditation and Quality Assurance*. 2001;6(1):20–25. <https://doi.org/10.1007/s007690000261>
7. Abramovich V. S. Sums of equal powers of natural numbers. *Kvant*. 1973;(5):22–25. (In Russ.).

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

Р 50.2.031-2003 ГСИ. Стандартные образцы состава и свойств веществ и материалов. Методика оценивания характеристики стабильности = State system for ensuring the uniformity of measurements. М.: Издательство стандартов, 2004. 12 с.

ISO Guide 35:2017 Reference materials – Guidance for characterization and assessment of homogeneity and stability // ISO. URL: <https://www.iso.org/standard/60281.html>

JCGM 100:2008 Evaluation of measurement data – Guide to the expression of uncertainty in measurement. First edition. September 2008. Available from: https://www.bipm.org/documents/20126/2071204/JCGM_100_2008_E.pdf/cb0ef43f-baa5-11cf-3f85-4dcd86f77bd6 [Accessed 15 September 2022].

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Мигаль Павел Вячеславович – канд. техн. наук, заместитель директора по науке, заведующий лабораторией математического моделирования измерительных процессов и систем, УНИИМ – филиал ФГУП «ВНИИМ им. Д. И. Менделеева» 620075, Россия, г. Екатеринбург, ул. Красноармейская, 4
e-mail: mig@uniim.ru
<https://orcid.org/0000-0003-1951-9868>

Собина Егор Павлович – д-р техн. наук, директор, заведующий лабораторией метрологического обеспечения nanoиндустрии, спектральных методов анализа и стандартных образцов, УНИИМ – филиал ФГУП «ВНИИМ им. Д. И. Менделеева», член-корреспондент Метрологической академии 620075, Россия, г. Екатеринбург, ул. Красноармейская, 4
e-mail: 251@uniim.ru
<https://orcid.org/0000-0001-8489-2437>

Аронов Петр Михайлович – канд. физ.-мат. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории математического моделирования измерительных процессов и систем, УНИИМ – филиал ФГУП «ВНИИМ им. Д. И. Менделеева» 620075, Россия, г. Екатеринбург, ул. Красноармейская, 4
e-mail: AronovPM@uniim.ru

Кремлева Ольга Николаевна – заведующая отделом государственной службы стандартных образцов, УНИИМ – филиал ФГУП «ВНИИМ им. Д. И. Менделеева» 620075, Россия, г. Екатеринбург, ул. Красноармейская, 4
e-mail: kremleva77@yandex.ru
<https://orcid.org/0000-0002-6003-040X>

Студенок Валерия Владимировна – заместитель заведующего отделом государственной службы стандартных образцов, УНИИМ – филиал ФГУП «ВНИИМ им. Д. И. Менделеева» 620075, Россия, г. Екатеринбург, ул. Красноармейская, 4
e-mail: studenok@uniim.ru
<https://orcid.org/0000-0002-3363-3133>

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Pavel V. Migal – Cand. Sci. (Eng.), Deputy Director of the Branch for Science, Head of the Laboratory for Mathematical Modeling of Measuring Processes and Systems, UNIIM – Affiliated Branch of the D. I. Mendeleev Institute for Metrology 4 Krasnoarmeyskaya str., Yekaterinburg, 620075, Russia
e-mail: mig@uniim.ru
<https://orcid.org/0000-0003-1951-9868>

Egor P. Sobina – Dr. Sci. (Eng.), Director, UNIIM – Affiliated branch of the D. I. Mendeleev, Head of the Laboratory for Metrological Assurance of Nano Industry, Spectral Methods of Analysis and Reference Materials 4 Krasnoarmeyskaya str., Yekaterinburg, 620075, Russia
e-mail: sobina_egor@uniim.ru
<https://orcid.org/0000-0001-8489-2437>

Petr M. Aronov – Cand. Sci. (Phys.-Mat.), Leading Researcher of the Laboratory for Mathematical Modeling of Measuring Processes and Systems, UNIIM – Affiliated Branch of the D. I. Mendeleev Institute for Metrology 4 Krasnoarmeyskaya str., Yekaterinburg, 620075, Russia
e-mail: AronovPM@uniim.ru

Olga N. Kremleva – Head of the Department of the State Service of Reference Materials, UNIIM – Affiliated Branch of the D. I. Mendeleev Institute for Metrology 4 Krasnoarmeyskaya str., Yekaterinburg, 620075, Russia
e-mail: kremleva77@yandex.ru
<https://orcid.org/0000-0002-6003-040X>

Valeriya V. Studenok – Deputy Head of the Department of the State Service of Reference Materials, UNIIM – Affiliated Branch of the D. I. Mendeleev Institute for Metrology 4 Krasnoarmeyskaya str., Yekaterinburg, 620075, Russia
e-mail: studenok@uniim.ru
<https://orcid.org/0000-0002-3363-3133>

Фирсанов Валерий Александрович – ведущий инженер лаборатории математического моделирования измерительных процессов и систем, УНИИМ – филиал ФГУП «ВНИИМ им. Д. И. Менделеева»
620075, Россия, г. Екатеринбург, ул. Красноармейская, 4
e-mail: valeryaleks1939@gmail.com

Медведевских Сергей Викторович – канд. техн. наук, руководитель отделения механических измерений ФГУП «ВНИИМ им. Д. И. Менделеева»
190005, Россия, г. Санкт-Петербург, пр. Московский, 19
e-mail: lab241@uniim.ru
<https://orcid.org/0000-0003-3084-1612>

Valeriy A. Firsanov – Leading Engineer of the Laboratory for Mathematical Modeling of Measuring Processes And Systems, UNIIM – Affiliated Branch of the D. I. Mendeleyev Institute for Metrology
4 Krasnoarmeyskaya str., Yekaterinburg, 620075, Russia
e-mail: valeryaleks1939@gmail.com

Sergey V. Medvedevskikh – Cand. Sci. (Eng.), Head of the Mechanical Metrology Department, D. I. Mendeleyev Institute for Metrology
19 Moskovsky ave., St. Petersburg, 190005, Russia
e-mail: msv@uniim.ru
<https://orcid.org/0000.0003.3084.1612>

СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ АНАЛИЗА ВЕЩЕСТВ И МАТЕРИАЛОВ

Научная статья

УДК 53.089.68:533.58

<https://doi.org/10.20915/2077-1177-2023-19-3-77-91>



Алгоритмы оценивания однородности стандартных образцов состава и свойств дисперсных и монолитных материалов

Е. П. Собина¹  , П. М. Аронов¹, П. В. Мигаль¹ , О. Н. Кремлева¹ , В. В. Студенок¹ ,
В. А. Фирсанов¹, С. В. Медведевских² 

¹УНИИМ – филиал ФГУП «ВНИИМ им. Д. И. Менделеева», г. Екатеринбург, Россия

 sobina_egor@uniim.ru

²ФГУП «Всероссийский научно-исследовательский институт метрологии им. Д. И. Менделеева», г. Санкт-Петербург, Россия

Аннотация: Производство, характеристика и сертификация (аттестация) стандартных образцов (СО) является ключевой деятельностью в обеспечении метрологической прослеживаемости результатов измерений в самых различных отраслях промышленности. Одним из источников неопределенности СО является стандартная неопределенность от неоднородности. Оценивание стандартной неопределенности базируется на методе дисперсионного анализа в соответствии с ГОСТ 8.531-2002, ISO Guide 35:2017.

Основное отличие разработанных алгоритмов от ISO Guide 35:2017 – это проработка конкретных алгоритмов, пригодных для расчета и автоматизации, основное отличие от ГОСТ 8.531-2002 – это актуализация расчета стандартной неопределенности от неоднородности, когда она сравнима со стандартной неопределенностью измерений типа А. Разработанные алгоритмы опробованы на различных примерах, в том числе на модельных данных доказана их применимость.

Целью исследования являлась разработка алгоритмов расчета стандартной неопределенности от неоднородности СО состава и свойств дисперсных и монолитных материалов.

В задачи исследования входило проведение анализа алгоритмов, изложенных в ГОСТ 8.531-2002 и ISO Guide 35:2017, и на основе данных алгоритмов – разработка и апробация новых алгоритмов расчета стандартной неопределенности от неоднородности.

Результаты исследований показали, что для оценки неопределенности от неоднородности более эффективно использовать подход, изложенный в ISO Guide 35:2017, который модернизирован и учитывает массу наименьшей представительной пробы. Отдельно следует отметить, что разработанный алгоритм применим как для исследования показателей состава, так и свойств твердых и жидких веществ и материалов.

Таким образом, для гармонизации ГОСТ 8.531-2002 и ISO Guide 35:2017, а также для повышения доверия к результатам определения метрологических характеристик СО в России и обеспечения единства измерений на международном уровне модернизированные алгоритмы будут использованы при пересмотре ГОСТ 8.531-2002.

Ключевые слова: стандартная неопределенность от неоднородности, однофакторный и двухфакторный дисперсионный анализ, наименьшая представительная проба

Ссылка при цитировании: Алгоритмы оценивания однородности стандартных образцов состава и свойств дисперсных и монолитных материалов / Е. П. Собина [и др.] // Эталоны. Стандартные образцы. 2023. Т. 19, № 3. С. 77–91. <https://doi.org/10.20915/2077-1177-2023-19-3-77-91>

Статья поступила в редакцию 12.12.2022; одобрена после рецензирования 25.02.2023; принята к публикации 25.04.2023.

MODERN METHODS OF ANALYSIS OF SUBSTANCES AND MATERIALS

Research Article

Algorithms for Homogeneity Testing of Reference Materials of Dispersed and Solid Materials

Egor P. Sobina¹  , Petr M. Aronov¹, Pavel V. Migal¹ ,
Olga N. Kremleva¹ , Valeriya V. Studenok¹ , Valeriy A. Firsanov¹, Sergey V. Medvedevskikh² 

¹UNIIM – Affiliated Branch of the D. I. Mendeleev Institute for Metrology, Yekaterinburg, Russia

 sobina_egor@uniim.ru

²D. I. Mendeleev Institute for Metrology, St. Petersburg, Russia

Abstract: Production, characterization and certification of reference materials (RMs) are key activities in ensuring the metrological traceability of measurement results in various industries. One of the sources of RM uncertainty is the standard uncertainty due to heterogeneity. Estimation of the standard uncertainty is based on the analysis-of-variance method in accordance with GOST 8.531-2002, ISO Guide 35:2017.

The main difference between the developed algorithms and ISO Guide 35:2017 is the elaboration of specific algorithms suitable for calculation and automation, the main difference from GOST 8.531-2002 is the updating of the calculation of the standard uncertainty due to heterogeneity when it is comparable to the standard measurement uncertainty of type A. The developed algorithms have been tested on various examples, and their applicability has been proven on model data. The aim of the study was to develop algorithms for calculating the standard uncertainty due to heterogeneity of the RM for the composition and properties of dispersed and solid materials.

The objectives of the study were to analyze the algorithms set forth in GOST 8.531-2002 and ISO Guide 35:2017, and to develop and test new algorithms for calculating the standard uncertainty due to heterogeneity based on these algorithms. The research results have shown that it is more efficient to use the approach set out in ISO Guide 35:2017 to estimate the uncertainty due to heterogeneity, modernized and taking into account the mass of the smallest representative sample. Separately, it should be noted that the developed algorithm is applicable both for studying the indicators of the composition, and properties of solid and liquid substances, and materials.

Thus, the updated algorithms will be used in the revision of GOST 8.531-2002 to harmonize GOST 8.531-2002 and ISO Guide 35:2017, as well as to increase confidence in the results of determining the metrological characteristics of RMs in Russia and ensure the uniformity of measurements at the international level.

Keywords: standard uncertainty due to heterogeneity, one-way analysis of variance, two-way analysis of variance, smallest representative sample

For citation: Sobina E. P., Aronov P. M., Migal P. V., Kremleva O. N., Studenok V. V., Firsanov V. A. et al. Algorithms for homogeneity testing of reference materials of dispersed and solid substances. *Measurement Standards. Reference Materials.* 2022;19(3):77–91. <https://doi.org/10.20915/2077-1177-2023-19-3-77-91>

The article was submitted 12.12.2022; approved after reviewing 12.12.2022; accepted for publication 25.04.2023.

Введение

Обеспечение единства физико-химических измерений в стране является важной задачей. Одним из основных средств метрологического обеспечения физико-химических измерений, применяемых для поверки и калибровки средств измерений, а также для построения

градуировочной (калибровочной) характеристики и контроля точности аттестованных и стандартизованных методик измерений, являются стандартные образцы (СО). Производство и характеристика СО – ключевая деятельность для обеспечения метрологической прослеживаемости результатов измерений при производстве веществ

и материалов, для обеспечения безопасности жизни и здоровья человека, окружающей среды, для контроля качества продукции. Основные метрологические требования к СО, порядок их разработки и утверждения (признания) изложены в межгосударственном стандарте ГОСТ 8.315-2019. Одним из источников неопределенности СО является стандартная неопределенность от неоднородности. Оценивание стандартной неопределенности базируется на методе дисперсионного анализа в соответствии с ГОСТ 8.531-2002, ISO Guide 35:2017, а также рассмотрено в работах [1–6].

В России и странах СНГ для оценивания неоднородности широкое распространение получил ГОСТ 8.531-2002. Алгоритмы ГОСТ 8.531-2002 широко и успешно применяются при оценивании неоднородности СО: химического состава и свойств наноматериалов, состава золотосодержащих руд, состава (агрехимических показателей) чернозема типичного, а также природных и техногенных сред [1–6]. Стоит отметить, что основным преимуществом ГОСТ 8.531-2002 является описание конкретных алгоритмов (последовательность формул) с указанием минимального числа отбираемых проб и проводимых в них повторных измерений, а также учет массы анализируемых навесок и минимальной представительной пробы при вычислении стандартной неопределенности от неоднородности.

При этом в других странах при определении метрологических характеристик СО применяется ISO Guide 35:2017, который имеет заметные отличия от национального документа при обработке результатов измерений при оценивании неоднородности, в случае, когда стандартная неопределенность от неоднородности сравнима со стандартной неопределенностью измерений типа А.

В качестве основных предпосылок по внесению изменений в алгоритмы, изложенные в ГОСТ 8.531-2002, можно выделить следующие:

- не изложены статистические модели, на которых базируется оценка стандартного отклонения от неоднородности;

- в случае, когда стандартное отклонение от неоднородности сравнимо со случайной погрешностью измерений, алгоритмы ГОСТ 8.531-2002 отличаются от международного стандарта ISO Guide 35:2017, что приводит к другим значениям оценок, как правило, заниженным значениям стандартного отклонения от неоднородности;

- для оценки однородности монолитных материалов приведен лишь частный алгоритм обработки данных для числа аналитических поверхностей и числа повторных измерений, равных 2;

- отсутствует возможность обработки данных с пропущенными экспериментальными значениями, которые неизбежно происходят на практике ввиду появления выбросов;

- область применения ограничена только для СО состава, хотя общие алгоритмы могут быть справедливы и для СО свойств.

Таким образом, для повышения доверия к результатам определения метрологических характеристик СО в России на международном уровне необходима гармонизация межгосударственного стандарта ГОСТ 8.531-2002 и международного ISO Guide 35:2017.

Целью статьи является разработка конкретных алгоритмов, пригодных для оценивания однородности СО состава и свойств дисперсных и монолитных материалов.

В задачи исследования входит следующее: проведение анализа алгоритмов подхода при расчете стандартной неопределенности от неоднородности в соответствии с межгосударственным стандартом ГОСТ 8.531-2002 и международным ISO Guide 35:2017; разработка алгоритмов расчета стандартной неопределенности от неоднородности; опробование на различных примерах, в том числе на модельных данных для доказательства их применимости.

Теоретическая часть

Оценивание однородности дисперсных материалов

Для исследования неоднородности СО случайным образом отбирается I экземпляров СО. Отбор экземпляров проводят после приготовления и фасовки материала СО. Масса каждого экземпляра СО должна быть достаточной для проведения J повторных измерений аттестуемой характеристики. Для повторных измерений проводят отбор навесок массой m .

Статистическая модель результатов измерений, на основе которой базируется алгоритм оценивания, имеет вид:

$$x_{ij} = x + b_i + e_{ij}, \quad i = \overline{1, I}, \quad j = \overline{1, J}, \quad (1)$$

где x – среднее значение аттестуемой характеристики в материале СО;

b_i – отклонение содержания от среднего значения в i -м экземпляре СО;

e_{ij} – случайная погрешность измерения содержания в i -м экземпляре СО при j -м повторном измерении.

Предполагается, что $\{b_i\}$, $\{e_{ij}\}$ представляют собой выборки независимых случайных величин из различных нормальных совокупностей, соответственно, справедливо:

$$\begin{aligned} E[b_i] &= E[e_{ij}] = 0, \\ E[b_i^2] &= \sigma_b^2, \\ E[e_{ij}^2] &= \sigma_e^2, i = \overline{1, I}, j = \overline{1, J}, \end{aligned} \quad (2)$$

где σ_b^2 – дисперсия, обусловленная неоднородностью экземпляров СО массой m материала СО;

σ_e^2 – дисперсия случайных погрешностей измерений.

Результаты измерений при оценивании характеристики однородности обрабатывают в следующем порядке.

Вычисляют среднее арифметическое значение аттестуемой характеристики СО

$$\hat{x} = \bar{x}_{**} = \frac{1}{I \cdot J} \sum_{i,j} x_{ij}. \quad (3)$$

Вычисляют средние арифметические значения аттестуемой характеристики СО в каждом экземпляре СО

$$\bar{x}_{i*} = \frac{1}{J} \sum_j x_{ij}. \quad (4)$$

Вычисляют оценки отклонений аттестуемой характеристики от среднего в экземплярах СО

$$\hat{b}_i = \bar{x}_{i*} - \bar{x}_{**}, i = \overline{1, I}. \quad (5)$$

Вычисляют оценки случайных погрешностей при повторных измерениях

$$\hat{e}_{ij} = x_{ij} - \hat{x} - \hat{b}_i = x_{ij} - \bar{x}_{i*}, i = \overline{1, I}, j = \overline{1, J}. \quad (6)$$

Вычисляют оценку дисперсии (выборочную дисперсию) случайных погрешностей

$$\begin{aligned} \hat{\sigma}_e^2 &= \frac{1}{I \cdot (J-1)} \sum_{i,j} \hat{e}_{ij}^2 = S_e^2 = \\ &= \frac{1}{I \cdot (J-1)} \sum_{i,j} (x_{ij} - \bar{x}_{i*})^2. \end{aligned} \quad (7)$$

Оценка является несмещенной, то есть $E[S_e^2] = \sigma_e^2$.

Вычисляют выборочную дисперсию среднего значения в экземплярах СО

$$S_b^2 = \frac{1}{(I-1)} \sum_i (\hat{b}_i)^2 = \frac{1}{(I-1)} \sum_i (\bar{x}_{i*} - \bar{x}_{**})^2. \quad (8)$$

Выборочная дисперсия (8) является смещенной оценкой дисперсии неоднородности σ_b^2 , так как

$$E[S_b^2] = \sigma_b^2 + \frac{\sigma_e^2}{J}. \quad (9)$$

Несмещенной оценкой дисперсии, обусловленной неоднородностью СО, могла бы служить разность $S_b^2 - \frac{S_e^2}{J}$,

но она не является положительно определенной и может принимать отрицательные значения.

Поэтому окончательно вычисляют оценку дисперсии, обусловленную неоднородностью аттестуемого компонента СО, по формуле

$$\hat{\sigma}_b^2 = \max\left(S_b^2 - \frac{S_e^2}{J}, \frac{S_e^2}{J} \cdot \sqrt{\frac{2}{I \cdot (J-1)}}\right), \quad (10)$$

где $u\left(\frac{S_e^2}{J}\right) = \frac{S_e^2}{J} \cdot \sqrt{\frac{2}{I \cdot (J-1)}}$ является оценкой стандарт-

ной неопределенности величины $\frac{S_e^2}{J}$, случайные колебания которой могут сделать разность $S_b^2 - \frac{S_e^2}{J}$ малой

положительной или даже отрицательной, когда

$$\sigma_b^2 \approx u\left(\frac{S_e^2}{J}\right).$$

Стандартную неопределенность, обусловленную неоднородностью аттестуемого значения СО, соответствующую наименьшей представительной пробе СО массой Δm , оценивают по формуле

$$u_h = \sigma_h = \hat{\sigma}_b \sqrt{\frac{m}{\Delta m}}, \quad (11)$$

где Δm – наименьшая представительная проба СО.

Отметим, что алгоритм ГОСТ 8.531-2002 идентичен изложенному, однако, в случае, когда разность $S_b^2 - \frac{S_e^2}{J}$

является отрицательной, оценка стандартной неопределенности от неоднородности рассчитывается по формуле

$$u_h = \sigma_h = 1/3 \cdot S_e \sqrt{\frac{m}{\Delta m}}. \quad (12)$$

Отдельно следует отметить, что в ISO Guide 35:2017 не рассмотрен вопрос о наименьшей представительной пробе и навеске, подвергаемой анализу (по умолчанию предполагается, что $\Delta m = m$), т. к. на практике это не всегда выполняется, то нами в общем виде предлагаются формулы, учитывающие последнее обстоятельство.

Оценивание однородности монолитных материалов

Стоит отметить, что описанный далее подход может быть применен также при исследовании однородности дисперсных материалов в случае применения методов

измерений, требующих предварительного растворения пробы с возможностью проведения нескольких повторных измерений в растворе с целью выявления случайной составляющей погрешности.

Для исследования неоднородности СО случайным образом отбирается I экземпляров. Путем разрезания СО в случайных местах по длине (высоте) подготавливают $J \geq 2$ аналитических поверхностей. На каждой аналитической поверхности проводят $N \geq 2$ повторных измерений. Статистическая модель результатов измерений, на основе которой базируется алгоритм оценивания, имеет вид:

$$x_{ijn} = x + b_i + w_{ij} + e_{ijn}, i = \overline{1, I}, j = \overline{1, J}, n = \overline{1, N}, \quad (13)$$

где x – среднее содержание аттестуемого компонента в материале СО;

b_i – отклонение среднего содержания аттестуемого компонента в i -м отобранном экземпляре СО от среднего значения в материале СО;

w_{ij} – отклонение содержания аттестуемого компонента на j -й аналитической поверхности от среднего значения в i -м экземпляре СО;

e_{ijn} – случайная погрешность n -ого повторного измерения содержания аттестуемого компонента на j -й аналитической поверхности в i -м экземпляре СО.

Предполагается, что $\{b_i\}, \{w_{ij}\}, \{e_{ijn}\}$ представляют собой выборки независимых случайных величин из различных нормальных совокупностей, соответственно, справедливо:

$$\begin{aligned} E[b_i] &= E[w_{ij}] = E[e_{ijn}] = 0, \\ E[b_i^2] &= \sigma_b^2 \\ E[w_{ij}^2] &= \sigma_w^2 \\ E[e_{ijn}^2] &= \sigma_e^2, i = \overline{1, I}, j = \overline{1, J}, n = \overline{1, N}, \end{aligned} \quad (14)$$

где σ_b^2 – дисперсия неоднородности материала между экземплярами СО;

σ_w^2 – дисперсия неоднородности материала внутри каждого экземпляра СО;

σ_e^2 – дисперсия случайных погрешностей измерений.

Результаты измерений при оценивании характеристики однородности обрабатывают в следующем порядке.

Вычисляют среднее арифметическое содержания аттестуемого компонента СО

$$\hat{x} = \bar{x}_{***} = \frac{1}{I \cdot J \cdot N} \sum_{i,j,n} x_{ijn}. \quad (15)$$

Вычисляют среднее арифметическое содержания аттестуемого компонента в различных экземплярах СО

$$\bar{x}_{j**} = \frac{1}{J \cdot N} \sum_{n,j} x_{ijn}. \quad (16)$$

Вычисляют среднее арифметическое содержания аттестуемого компонента на различных аналитических поверхностях различных экземпляров СО

$$\bar{x}_{ij*} = \frac{1}{N} \sum_n x_{ijn}. \quad (17)$$

Вычисляют оценки величины неоднородности внутри каждого экземпляра СО

$$\hat{w}_{ij} = \bar{x}_{ij*} - \bar{x}_{i**}, i = \overline{1, I}, j = \overline{1, J}. \quad (18)$$

Вычисляют оценки величины неоднородности между экземплярами СО

$$\hat{b}_i = \bar{x}_{i**} - \bar{x}_{***}, i = \overline{1, I}. \quad (19)$$

Вычисляют оценки величины случайных погрешностей при повторных измерениях

$$\begin{aligned} \hat{e}_{ijn} &= x_{ijn} - \hat{x} - \hat{b}_i - \hat{w}_{ij} = x_{ijn} - \bar{x}_{ij*}, \\ i &= \overline{1, I}, j = \overline{1, J}, n = \overline{1, N}. \end{aligned} \quad (20)$$

Вычисляют оценку дисперсии случайных погрешностей

$$\begin{aligned} \hat{\sigma}_e^2 &= \frac{1}{I \cdot J \cdot (N-1)} \sum_{i,j,n} \hat{e}_{ijn}^2 = S_e^2 = \\ &= \frac{1}{I \cdot J \cdot (N-1)} \sum_{i,j,n} (x_{ijn} - \bar{x}_{ij*})^2. \end{aligned} \quad (21)$$

Оценка является несмещенной, то есть $E[S_e^2] = \sigma_e^2$. Вычисляют выборочную дисперсию неоднородности внутри образцов

$$\begin{aligned} S_w^2 &= \frac{1}{I \cdot (J-1)} \sum_{i,j} (\hat{w}_{ij})^2 = \\ &= \frac{1}{I \cdot (J-1)} \sum_{i,j} (\bar{x}_{ij*} - \bar{x}_{i**})^2. \end{aligned} \quad (22)$$

Выборочная дисперсия (22) является смещенной оценкой дисперсии неоднородности внутри образцов

$$\sigma_w^2, \text{ так как } E[S_w^2] = \sigma_w^2 + \frac{\sigma_e^2}{N}.$$

Вычисляют оценку дисперсии неоднородности внутри экземпляров СО

$$\hat{\sigma}_w^2 = \max(S_w^2 - \frac{S_e^2}{N}, \frac{S_e^2}{N} \cdot \sqrt{\frac{2}{I \cdot J \cdot (N-1)}}) = S_{мик}^2. \quad (23)$$

Здесь величина $u\left(\frac{S_e^2}{N}\right) = \frac{S_e^2}{N} \cdot \sqrt{\frac{2}{I \cdot J(N-1)}}$ является оценкой стандартной неопределенности (СКО) величины $\frac{S_e^2}{N}$.

Вычисляют выборочную дисперсию неоднородности между экземплярами СО

$$S_b^2 = \frac{1}{(I-1)} \sum_i (\hat{b}_i)^2 = \frac{1}{(I-1)} \sum_i (\bar{x}_{i**} - \bar{x}_{***})^2. \quad (24)$$

Выборочная дисперсия (24) является смещенной оценкой дисперсии неоднородности между экземплярами СО, так как $E[S_b^2] = \sigma_b^2 + \frac{\sigma_w^2}{J} + \frac{\sigma_e^2}{J \cdot N}$.

Вычисляют оценку дисперсии неоднородности между экземплярами СО

$$\hat{\sigma}_b^2 = \max\left(S_b^2 - \frac{S_w^2}{J}, \frac{S_w^2}{J} \cdot \sqrt{\frac{2}{I \cdot (J-1)}}\right) = S_{\max}^2. \quad (25)$$

Здесь величина $u\left(\frac{S_w^2}{J}\right) = \frac{S_w^2}{J} \cdot \sqrt{\frac{2}{I \cdot (J-1)}}$ является оценкой стандартной неопределенности (СКО) величины $\frac{S_w^2}{J}$.

Стандартную неопределенность (стандартное отклонение), обусловленную(ое) неоднородностью аттестуемого значения СО, рассчитывают по формуле:

$$u_h = S_h = \sqrt{S_{\max}^2 + S_{\min}^2}. \quad (26)$$

Экспериментальная часть

На основе разработанных алгоритмов проведена апробация расчета оценки стандартной неопределенности от неоднородности СО на характерных примерах. Было рассмотрено шесть примеров. Отличительной чертой каждого примера являлось:

пример 1 – рассмотрены реальные экспериментальные данные, полученные на дисперсном материале, для которого имеется значимая стандартная неопределенность от неоднородности;

пример 2 – рассмотрены реальные экспериментальные данные, полученные на дисперсном материале, для которого имеется стандартная неопределенность от неоднородности, которая сравнима со стандартной неопределенностью измерений типа А;

пример 3–5 – рассмотрены модельные данные, полученные методом Монте-Карло для различного количества отбираемых экземпляров дисперсного материала СО;

пример 6 – рассмотрены реальные экспериментальные данные, полученные на монолитном материале.

Рассмотрим несколько характерных примеров при оценивании неоднородности дисперсных материалов

Пример № 1. Материал СО – калий хлористый флотационный. Аттестуемый компонент – ионы калия (K^+), аттестованная характеристика – массовая доля ионов калия, %. Количество отобранных экземпляров СО $I = 10$, количество повторных измерений в экземплярах СО $J = 2$. Масса проб $m = 1$ г. Результаты измерений представлены в табл. 1. В примере с выполненными расчетами специально записаны конечные и промежуточные числа вычислений с 4 знаком после запятой.

Таблица 1. Результаты измерений массовой доли ионов калия (в процентах)

Table 1. The measurement results of the mass fraction of potassium ions (percentage)

Номер экземпляра СО	Номер результата измерений		\bar{x}_{i*}
	1	2	
1	47,32	47,16	47,24
2	47,37	47,73	47,55
3	47,39	47,34	47,37
4	46,98	47,55	47,27
5	47,67	47,55	47,61
6	47,64	47,68	47,66
7	47,75	47,68	47,72
8	47,69	47,63	47,66
9	47,55	47,67	47,61
10	47,60	47,67	47,64

По результатам, приведенным в табл. 1, вычисляют по формуле (4) средние результаты по пробам \bar{x}_{i*} , $i = 1, \dots, 10$ и записывают их в последнюю графу табл. 1. Вычисляют по формуле (7) значение оценки дисперсии погрешностей измерений $S_e^2 = 0,0263$. Вычисляют по формуле (3) общее среднее $\bar{x}_{***} = 47,5310$ и по формуле (8) выборочную дисперсию средних между

пробами $S_b^2 = 0,0304$, затем вычисляют разность

$$S_b^2 - \frac{S_e^2}{J} = 0,0304 - \frac{0,0263}{2} = 0,0173 \text{ и}$$

величину

$$u\left(\frac{S_e^2}{J}\right) = \frac{S_e^2}{J} \cdot \sqrt{\frac{2}{I \cdot (J-1)}} = \\ = \frac{0,0263}{2} \cdot \sqrt{\frac{2}{10 \cdot (2-1)}} = 0,0059$$

Так как $0,0173 > 0,0059$, то по формуле (10) для оценки дисперсии неоднородности получают $\hat{\sigma}_b^2 = 0,0173$. В данном случае СКО от неоднородности материала действительно больше, чем СКО прецизионности измерений, и алгоритмы, изложенные в ISO Guide 35:2017 и ГОСТ 8.531-2002, приводят к одинаковым оценкам стандартной неопределенности от неоднородности. С учетом того что масса наименьшей представительной пробы $\Delta m = m = 1$ г и формулы (11) для максимального значения СКО неоднородности в образце получают

$$u_h = S_h = \sqrt{0,0173 \cdot \frac{1,0}{1,0}} = 0,1314 \%$$

Пример № 2. Материал СО – калий хлористый флотационный. Аттестуемый компонент – хлорид калия (KCl), аттестованная характеристика – массовая доля хлорида калия, %. Количество отобранных экземпляров СО $I = 10$, количество повторных измерений в экземплярах СО $J = 2$. Масса проб $m = 1$ г. Результаты измерений представлены в табл. 2. В примере с выполненными расчетами специально записаны конечные и промежуточные числа вычислений с 4 знаком после запятой.

В том же порядке, как и в первом примере, вычисляют

$$S_e^2 = 0,1367, \bar{x}_{**} = 95,5698, S_b^2 = 0,0639,$$

$$S_b^2 - \frac{S_e^2}{J} = -0,0044,$$

$$u\left(\frac{S_e^2}{J}\right) = \frac{S_e^2}{J} \cdot \sqrt{\frac{2}{I \cdot (J-1)}} = 0,0306$$

Таким образом, величина $S_b^2 - \frac{S_e^2}{J}$ является отрицательной и не может быть принята в качестве оценки дисперсии неоднородности, согласно ISO Guide 35:2017

Таблица 2. Результаты измерений массовой доли хлорида калия (в процентах)

Table 2. The measurement results of the mass fraction of potassium chloride (percentage)

Номер экземпляра СО	Номер результата измерений		\bar{x}_i^*
	1	2	
1	95,32	94,92	95,120
2	95,44	95,50	95,470
3	95,32	96,415	95,868
4	94,90	95,40	95,150
5	95,51	95,77	95,640
6	95,65	95,94	95,795
7	95,40	95,81	95,605
8	95,51	95,94	95,725
9	95,37	95,95	95,660
10	95,40	95,93	95,665

$$\hat{\sigma}_b^2 = \max(-0,0044, 0,0306) = 0,0306$$

$$u_h = S_h = 0,1749 \%$$

При этом следует отметить, что если проводить расчет по ГОСТ 8.531-2002, то необходимо использовать формулу (12), в этом случае стандартная неопределенность от неоднородности составит

$$u_h = S_h = 0,1233 \%$$

Этот пример показывает, что недооценка стандартной неопределенности от неоднородности по ГОСТ 8.531-2002 составила 1,4 раза (по сравнению с алгоритмами, изложенными ISO Guide 35:2017).

Рассмотрим отношение оценок стандартных неопределенностей на основе ISO Guide 35:2017 (11) и ГОСТ 8.531-2002

в случае, когда разность $S_b^2 - \frac{S_e^2}{J}$ является отрицательной

$$K(I, J) = \frac{u_h(ISO)}{u_h(GOST)} = 3 \cdot J^{-1/2} \cdot \left(\frac{2}{I \cdot (J-1)}\right)^{1/4}. \quad (27)$$

Анализ выражения (27) показывает, что соотношение между интересующими оценками зависит только от исследуемых образцов и количества наблюдений в них, т. е. от объема экспериментальных исследований. Зависимость $K(I, J)$ приведена на рис. 1.

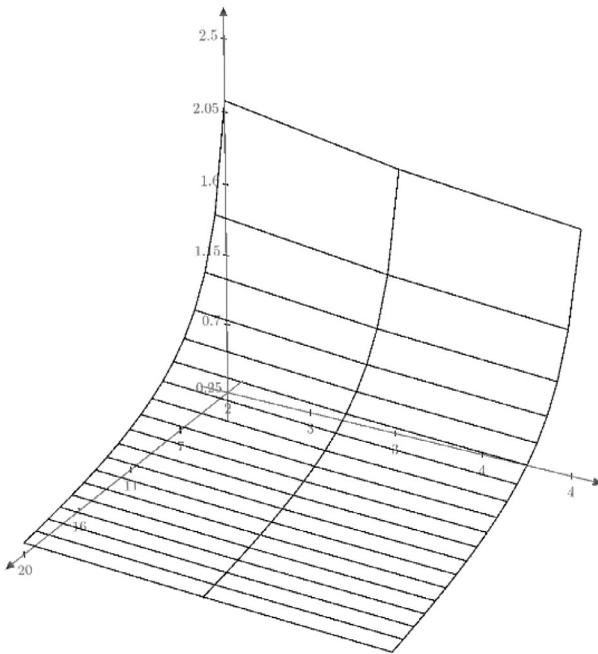


Рис. 1. Зависимость $K(I, J)$ от числа отбираемых экземпляров стандартных образцов I и количества повторных наблюдений в них J

Fig. 1. The dependence of $K(I, J)$ on the number of samples of reference materials I and the number of duplicate observations in them J

В общем виде из данного графика видно, что при небольшом объеме эксперимента оценки стандартной неопределенности от неоднородности по ГОСТ 8.531-2002 будут занижены, тогда как при большом объеме эксперимента будет наблюдаться обратная картина и оценки стандартной неопределенности от неоднородности по ГОСТ 8.531-2002 будут завышены. Для наглядного ответа на вопрос, что такое «большой объем эксперимента» и не очень, рассмотрим численно методом Монте-Карло несколько характерных примеров для сравнения оценки неопределенности от неоднородности по ISO Guide 35:2017 и ГОСТ 8.531-2002.

Пример № 3: $I = 10, J = 2, N = 10^4, m = \Delta m = 1, \mu(S_b) = 0,12-0,45; \mu(Se) = 0,3; \sigma(S_b) = 0,015; \sigma(Se) = 0,015$; распределение нормальное. Результаты расчетов представлены на рис. 2, из которых, как уже было показано в примере № 2, наблюдаются заниженные оценки неопределенности от неоднородности в 1,4 раза, полученные по ГОСТ 8.531-2002, в сравнении с ISO Guide 35:2017.

Пример № 4: $I = 50, J = 2, N = 10^4, m = \Delta m = 1, \mu(S_b) = 0,12-0,45; \mu(Se) = 0,3; \sigma(S_b) = 0,015; \sigma(Se) = 0,015$. Результаты расчетов представлены на рис. 3, из которых видно, что наблюдаются близкие оценки неопределенности от неоднородности, полученные по ГОСТ 8.531-2002 и ISO Guide 35:2017.

Пример № 5: $I = 100, J = 2, N = 10^4, m = \Delta m = 1, \mu(S_b) = 0,12-0,45; \mu(Se) = 0,3; \sigma(S_b) = 0,015;$

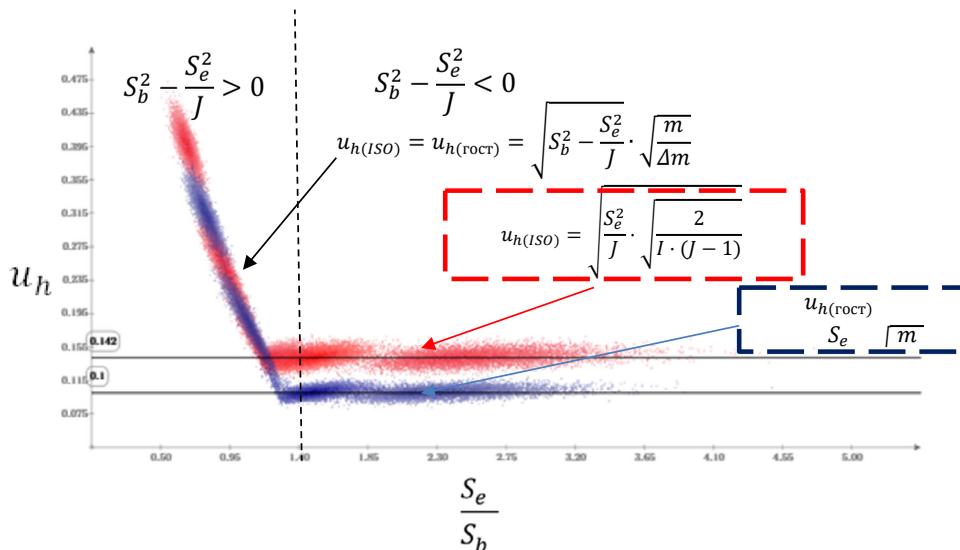


Рис. 2. Зависимость стандартной неопределенности от неоднородности от соотношения $\frac{S_e}{S_b}$ ($I = 10, J = 2, N = 10^4, m = \Delta m = 1,$

$\mu(S_b) = 0,12-0,45; \mu(Se) = 0,3; \sigma(S_b) = 0,015; \sigma(Se) = 0,015$; распределение нормальное)

Fig. 2. The dependence of the standard uncertainty due to heterogeneity on the ratio $\frac{S_e}{S_b}$ ($I = 10, J = 2, N = 10^4, m = \Delta m = 1,$

$\mu(S_b) = 0,12-0,45; \mu(Se) = 0,3; \sigma(S_b) = 0,015; \sigma(Se) = 0,015$; normal distribution)

$\sigma(Se) = 0,015$. Результаты расчетов представлены на рис. 4, из которых видно, что наблюдаются завышенные оценки неопределенности от неоднородности, полученные

по ГОСТ 8.531-2002, в сравнении с ISO Guide 35:2017. Пример 5 представлен больше в качестве теоретического варианта, т. к. на практике в большинстве случаев

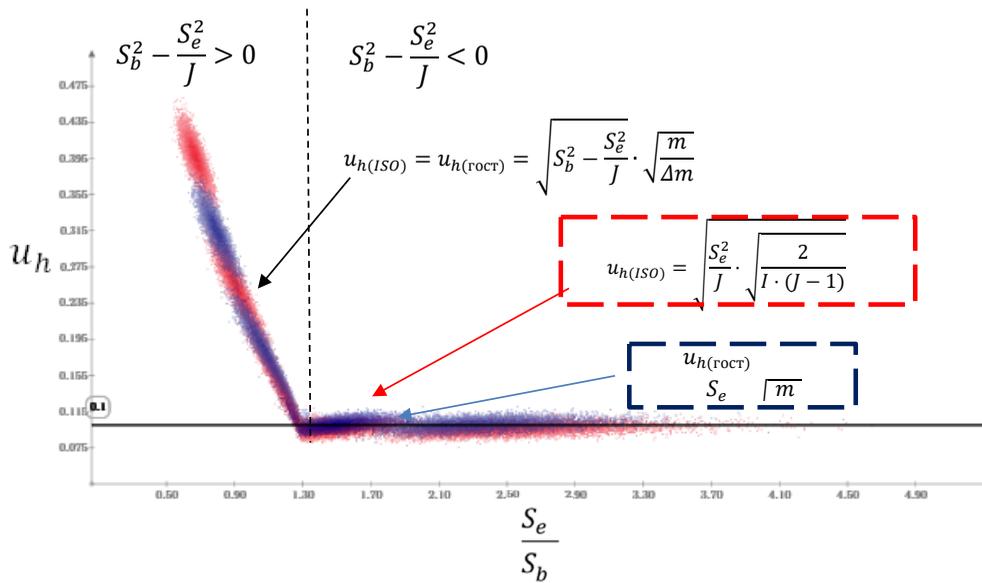


Рис. 3. Зависимость стандартной неопределенности от неоднородности от соотношения $\frac{S_e}{S_b}$ ($I=50, J=2, N=10^4, m=\Delta m=1,$

$\mu(S_b)=0,12-0,45; \mu(Se)=0,3; \sigma(S_b)=0,015; \sigma(Se)=0,015;$ распределение нормальное)

Fig. 3. The dependence of the standard uncertainty due to heterogeneity on the ratio $\frac{S_e}{S_b}$ ($I=50, J=2, N=10^4, m=\Delta m=1,$

$\mu(S_b)=0,12-0,45; \mu(Se)=0,3; \sigma(S_b)=0,015; \sigma(Se)=0,015;$ normal distribution)

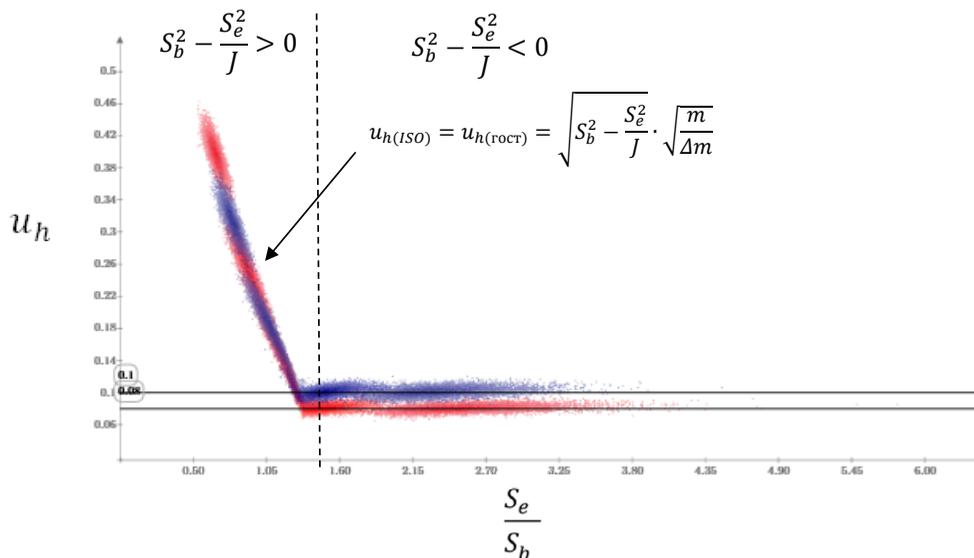


Рис. 4. Зависимость стандартной неопределенности от неоднородности от соотношения $\frac{S_e}{S_b}$ ($I=100, J=2, N=10^4, m=\Delta m=1,$

$\mu(S_b)=0,12-0,45; \mu(Se)=0,3; \sigma(S_b)=0,015; \sigma(Se)=0,015;$ распределение нормальное)

Fig. 4. The dependence of the standard uncertainty due to heterogeneity on the ratio $\frac{S_e}{S_b}$ ($I=100, J=2, N=10^4, m=\Delta m=1,$

$\mu(S_b)=0,12-0,45; \mu(Se)=0,3; \sigma(S_b)=0,015; \sigma(Se)=0,015;$ normal distribution)

экспериментальные исследования проводятся в значи- тельно меньшем объеме, как в примере № 3.

Рассмотрим характерный пример при оценивании неоднородности монокристаллических материалов

Пример № 6. Материал СО – бронза. Аттестуемый компонент – олово. Однородность СО исследована атомно-эмиссионным методом спектрального анали- за. Результаты измерений представлены в табл. 3. В при- мере с выполненными расчетами специально записаны конечные и промежуточные числа вычислений с боль- шим числом знаков после запятой.

На основе сумм столбцов табл. 3 по формулам (15) – (25) рассчитывают значения величин

$$\hat{x} = \bar{x}_{***} = 4,4449,$$

$$S_e^2 = 0.0115850,$$

$$S_w^2 = 0.03502950,$$

$$S_b^2 = 0.017910146,$$

$$S_w^2 - \frac{S_e^2}{N} = 0.0029237,$$

$$\begin{aligned} \text{а также } u\left(\frac{S_e^2}{N}\right) &= \frac{S_e^2}{N} \cdot \sqrt{\frac{2}{I \cdot J(N-1)}} = \\ &= \frac{0.01195850}{2} \cdot \sqrt{\frac{2}{2 \cdot 2(25-1)}} = 0.0011585 \end{aligned}$$

$$S_{мик}^2 = 0.0029237.$$

$$S_b^2 - \frac{S_w^2}{J} = 0.000395396,$$

$$\begin{aligned} \text{а также } u\left(\frac{S_w^2}{J}\right) &= \frac{S_w^2}{J} \cdot \sqrt{\frac{2}{I \cdot (J-1)}} = \\ &= \frac{0.0350295}{2} \cdot \sqrt{\frac{2}{25 \cdot (2-1)}} = 0.00495392 \end{aligned}$$

$$S_{мак}^2 = 0.00495392.$$

$$\begin{aligned} S_h &= \sqrt{S_{мик}^2 + S_{мак}^2} = \\ &= \sqrt{0.0029237 + 0.00495392} = 0.1849\%, \end{aligned}$$

что составляет 4,16% от среднего значения аттесту- емого компонента. При проведении расчетов в соот- ветствии с действующей редакцией ГОСТ 8.531-2002 стандартная неопределенность от неоднородности для данного примера составила 3,9%. Таким образом, вви- ду того, что для монокристаллических материалов в дейст- вующей редакции заложено достаточно большое ко- личество измерений, то и значения стандартных не- определенностей по предлагаемому алгоритму в статье и в действующей редакции ГОСТ 8.531-2002 прак- тически одинаковы.

Таблица 3. Результаты измерений массовой доли олова (в процентах)

Table 3. Results of mass fraction measurements of tin (%)

Результаты измерений				\bar{x}_{ij^*}	$\bar{x}_{i^{**}}$	\hat{w}_{ij}^2	\hat{b}_i^2	\hat{e}_{ijn}^2	
Номер СО	Номер аналити- ческой поверх- ности	Номер измерения						Номер измерения	
		1	2					1	2
1	1	4,06	4,06	4,060	4,1075	0,002256250	0,113838760	0,000000000	0,000000000
	2	4,21	4,10	4,155		0,002256250		0,003025000	0,003025000
2	1	4,29	4,04	4,165	4,21	0,002025000	0,055178010	0,015625000	0,015625000
	2	4,21	4,3	4,255		0,002025000		0,002025000	0,002025000
3	1	4,22	4,26	4,240	4,39	0,022500000	0,003014010	0,000400000	0,000400000
	2	4,40	4,68	4,540		0,022500000		0,019600000	0,019600000
4	1	4,19	4,29	4,240	4,2875	0,002256250	0,024774760	0,002500000	0,002500000
	2	4,13	4,54	4,335		0,002256250		0,042025000	0,042025000

Продолжение табл. 3
Continuation of Tabl. 3

Результаты измерений				\bar{x}_{ij^*}	$\bar{x}_{i^{**}}$	\hat{w}_{ij}^2	\hat{b}_i^2	e_{ijn}^2	
Номер СО	Номер аналити- ческой поверх- ности	Номер измерения						Номер измерения	
		1	2					1	2
5	1	3,99	4,07	4,030	4,2375	0,043056250	0,043014760	0,001600000	0,001600000
	2	4,42	4,47	4,445		0,043056250		0,000625000	0,000625000
6	1	4,12	4,35	4,235	4,4475	0,045156250	0,000006760	0,013225000	0,013225000
	2	4,79	4,53	4,660		0,045156250		0,016900000	0,016900000
7	1	4,25	4,28	4,265	4,4275	0,026406250	0,000302760	0,000225000	0,000225000
	2	4,59	4,59	4,590		0,026406250		0,000000000	0,000000000
8	1	4,56	4,52	4,540	4,6175	0,006006250	0,029790760	0,000400000	0,000400000
	2	4,68	4,71	4,695		0,006006250		0,000225000	0,000225000
9	1	4,38	4,3	4,340	4,3425	0,000006250	0,010485760	0,001600000	0,020277760
	2	4,43	4,26	4,345		0,000006250		0,007225000	0,007225000
10	1	4,40	4,29	4,345	4,425	0,006400000	0,000396010	0,003025000	0,003025000
	2	4,55	4,46	4,505		0,006400000		0,002025000	0,002025000
11	1	4,25	4,51	4,380	4,455	0,005625000	0,000102010	0,016900000	0,016900000
	2	4,51	4,55	4,530		0,005625000		0,000400000	0,000400000
12	1	4,35	4,30	4,325	4,535	0,044100000	0,008118010	0,000625000	0,000625000
	2	4,71	4,78	4,745		0,044100000		0,001225000	0,001225000
13	1	4,41	4,39	4,400	4,4275	0,000756250	0,000302760	0,000100000	0,000100000
	2	4,48	4,43	4,455		0,000756250		0,000625000	0,000625000
14	1	4,08	4,15	4,115	4,385	0,072900000	0,003588010	0,001225000	0,001225000
	2	4,69	4,62	4,655		0,072900000		0,001225000	0,001225000
15	1	4,13	4,40	4,265	4,395	0,016900000	0,002490010	0,018225000	0,018225000
	2	4,44	4,61	4,525		0,016900000		0,007225000	0,007225000
16	1	4,80	4,67	4,735	4,6525	0,006806250	0,043097760	0,004225000	0,004225000
	2	4,54	4,60	4,570		0,006806250		0,000900000	0,000900000
17	1	4,23	4,36	4,295	4,4525	0,024806250	0,000057760	0,004225000	0,004225000
	2	4,53	4,69	4,610		0,024806250		0,006400000	0,006400000
18	1	4,55	4,64	4,595	4,6425	0,002256250	0,039045760	0,002025000	0,002025000
	2	4,82	4,56	4,690		0,002256250		0,016900000	0,016900000

Окончание табл. 3
End of Table 3

Результаты измерений				\bar{x}_{ij^*}	$\bar{x}_{i^{**}}$	\hat{w}_{ij}^2	\hat{b}_i^2	e^2_{ijn}	
Номер СО	Номер аналитической поверхности	Номер измерения						Номер измерения	
		1	2					1	2
19	1	4,20	4,45	4,325	4,54	0,046225000	0,009044010	0,015625000	0,015625000
	2	4,72	4,79	4,755		0,046225000		0,001225000	0,001225000
20	1	4,62	4,32	4,470	4,525	0,003025000	0,006416010	0,022500000	0,022500000
	2	4,55	4,61	4,580		0,003025000		0,000900000	0,000900000
21	1	4,34	4,44	4,390	4,5025	0,012656250	0,003317760	0,002500000	0,002500000
	2	4,63	4,60	4,615		0,012656250		0,000225000	0,000225000
22	1	4,44	4,64	4,540	4,5825	0,001806250	0,018933760	0,010000000	0,010000000
	2	4,55	4,70	4,625		0,001806250		0,005625000	0,005625000
23	1	4,44	4,29	4,365	4,5375	0,029756250	0,008574760	0,005625000	0,005625000
	2	4,72	4,70	4,710		0,029756250		0,000100000	0,000100000
24	1	4,43	4,40	4,415	4,49	0,005625000	0,002034010	0,000225000	0,000225000
	2	4,53	4,60	4,565		0,005625000		0,001225000	0,001225000
25	1	4,51	4,32	4,415	4,5075	0,008556250	0,003918760	0,009025000	0,009025000
	2	4,61	4,59	4,600		0,008556250		0,000100000	0,000100000

Заключение

В ходе выполненного исследования проведен анализ алгоритмов оценки стандартной неопределенности от неоднородности в соответствии с межгосударственным ГОСТ 8.531-2002 и международным стандартом ISO Guide 35:2017. На основе данных стандартов разработаны новые алгоритмы оценки однородности дисперсных и монолитных материалов. Разработанные алгоритмы базируются на методе дисперсионного анализа, который заложен в международном стандарте ISO Guide 35:2017 и межгосударственном стандарте ГОСТ 8.531-2002. Основное отличие разработанных алгоритмов от ISO Guide 35:2017 – это проработка конкретных алгоритмов, пригодных для расчета и автоматизации, основное отличие от ГОСТ 8.531-2002 – это актуализация расчета стандартной неопределенности от неоднородности, когда она сравнима со стандартной неопределенностью измерений типа А, наличием пропусков данных и рассмотрение общих случаев при отборе

произвольного количества экземпляров СО и произвольного количества повторных измерений в каждом экземпляре СО.

Разработанные алгоритмы опробованы на различных реальных примерах, в том числе на модельных данных, доказана их применимость.

Результаты исследований показали, что для оценки неопределенности от неоднородности более эффективно использовать подход, изложенный в ISO Guide 35:2017, который модернизирован и учитывает массу наименьшей представительной пробы. Отдельно следует отметить, что алгоритм применим как для исследования показателей состава, так и свойств твердых и жидких веществ и материалов.

Таким образом, для гармонизации межгосударственного стандарта ГОСТ 8.531-2002 и международного ISO Guide 35:2017, а также для повышения доверия к результатам определения метрологических характеристик стандартных образцов в России на международном

уровне модернизированные алгоритмы будут использованы при пересмотре ГОСТ 8.531-2002.

Благодарности: Это исследование не получало финансовой поддержки в виде гранта от какой-либо организации государственного, коммерческого или некоммерческого сектора.

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.

Вклад соавторов: Собина Е. П. – разработка замысла и концепции исследования, методическая поддержка, общее руководство работами, анализ результатов; Аронов П. М. – разработка и анализ математических алгоритмов, проведение математических исследований, описание алгоритмов, работа над текстом; Мигаль П. В. – методическая поддержка, общее руководство работами, анализ результатов; Кремлева О. Н., Студенок В. В. – редактирование статьи, предоставление экспериментальных данных в примерах для оценки применимости предложенных моделей и алгоритмов в метрологической практике в области стандартных образцов; Фирсанов В. А. – программирование алгоритмов и численных экспериментов; Медведевских С. В. – участие в проведении исследовательских работ в части статистической обработки экспериментальных данных.

Contribution of the authors: Sobina E. P. – development of the idea and concept of the research, methodological support, general management of the work, analysis of the results; Aronov P. M. – development and analysis of mathematical algorithms, mathematical research, description of algorithms, work on the text; Migal P. V. – methodological support, general management of the work, analysis of results; Kremleva O. N., Studenok V. V. – editing of the article, providing experimental data for examples to assess the applicability of the proposed models and

algorithms in metrological practice in the field of reference materials; Firsanov V. A. – programming of algorithms and numerical experiments; Medvedevskikh S. V. – participation in research work in terms of statistical processing of experimental data.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. Авторы Медведевских С. В., Собина Е. П., Кремлева О. Н. входят в состав редакционной коллегии журнала «Эталоны. Стандартные образцы».

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 Medvedevskikh S., Sobina E., Kremleva O., Okrepilov M. (eds.). Reference Materials in Measurement and Technology. RMMT 2022. Switzerland: Springer, Cham.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest. The authors Medvedevskikh S. V., Sobina E. P., Kremleva O. N. are members of the Editorial Board of the journal «Measurement Standards. Reference Materials».

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). The material of the article is allowed for publication after the completion of the proceedings of the theses of the reports, the design of the article and the review procedure.

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. Разработка методик оценки неоднородности при создании стандартных образцов химического состава и свойств наноматериалов / В. В. Казанцев [и др.] // Стандартные образцы. 2011. № 1. С. 29–43.
2. Разработка методик оценки неоднородности при создании стандартных образцов химического состава и свойств наноматериалов / В. В. Казанцев [и др.] // Стандартные образцы. 2011. № 2. С. 37–48.
3. Разработка методик оценки неоднородности при создании стандартных образцов химического состава и свойств наноматериалов / В. В. Казанцев [и др.] // Стандартные образцы. 2011. № 3. С. 61–69.
4. Ступакова Е. В. Определение погрешностей стандартных образцов состава золотосодержащих руд // Известия высших учебных заведений. Горный журнал. 2019. № 6. С. 81–89. <https://doi.org/10.21440/0536-1028-2019-6-81-89>
5. Прохорова И. А. Прикладные аспекты создания отраслевого стандартного образца состава (агрохимических показателей) чернозема типичного // Почвоведение и агрохимия. 2017. № 2 (59). С. 66–76.
6. Применение МАЭС для исследования вещества стандартных образцов состава природных и техногенных сред / И. Е. Васильева [и др.] // Заводская лаборатория. Диагностика материалов. 2015. Т. 81, № 1–2. С. 22–29.

7. Homogeneity and stability of reference materials / T. P. J. Linsinger [et al.] // *Accreditation and Quality Assurance*. 2001. № 6. P. 20–25. <https://doi.org/10.1007/s007690000261>
8. Ellison S. L. R., Botha A. Principles for the assessment of homogeneity and stability in the new ISO Guide 35:2017 // *Accreditation and Quality Assurance*. 2018. Vol. 23. P. 47–51. <https://doi.org/10.1007/s00769-017-1293-5>

REFERENCES

1. Kazantsev V. V., Medvedevskikh S. V., Nalobin D. P., Osintseva E. V., Terentiev G. I. Development of inhomogeneity evaluation procedures in the production of certified reference materials of chemical composition and properties of nanomaterials. *Reference Materials*. 2011;(1):29–43.
2. Kazantsev V. V., Medvedevskikh S. V., Nalobin D. P., Osintseva E. V., Terentiev G. I. Development of procedures for evaluation of inhomogeneity in the production of certified reference materials for composition and properties of nanomaterials. *Reference Materials*. 2011;(2):37–48.
3. Kazantsev V. V., Medvedevskikh S. V., Nalobin D. P., Terentiev G. I. Development of procedures for evaluation of inhomogeneity in the production of certified reference materials for chemical composition and properties of nanomaterials. *Reference Materials*. 2011;(3):61–69.
4. Stupakova E. V. Measuring errors in the compositional reference materials of gold ore. *Minerals and Mining Engineering*. 2019;(6):81–89. <https://doi.org/10.21440/0536-1028-2019-6-81-89> (In Russ.).
5. Prokhorova I. A. Applied aspects of creation of a branch reference material of structure (agrochemical indicators) chernozem typical. *Soil Science and Agrochemistry*. 2017;(2):66–76. (In Russ.).
6. Vasil'Eva I. E., Shabanova E. V., Zabanov Yu. A., Bus'Ko A. E. The use of MAES in the study of reference standard materials of natural and man-made composition. *Industrial laboratory. Diagnostics of materials*. 2015;81(1):22–29. (In Russ.).
7. Linsinger T. P. J., Pauwels J., van der Veen A. M.H., Schimmel H., Lamberty A. Homogeneity and stability of reference materials. *Accreditation and Quality Assurance*. 2001;(6):20–25. <https://doi.org/10.1007/s007690000261>
8. Ellison S. L. R., Botha A. Principles for the assessment of homogeneity and stability in the new ISO Guide 35:2017. *Accreditation and Quality Assurance*. 2018;23:47–51. <https://doi.org/10.1007/s00769-017-1293-5>

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

ISO Guide 35:2017 Reference materials – Guidance for characterization and assessment of homogeneity and stability // ISO. URL. <https://www.iso.org/standard/60281.html>

ГОСТ 8.531-2002 ГСИ. Стандартные образцы состава монолитных и дисперсных материалов. Способы оценивания однородности = State system for ensuring the uniformity of measurements. Reference materials of composition of solid and disperse materials. Ways of homogeneity assessment. М.: Стандартинформ, 2008. 14 с.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Собина Егор Павлович – д-р техн. наук, директор, УНИИМ – филиал ФГУП «ВНИИМ им. Д. И. Менделеева», заведующий лабораторией метрологического обеспечения нанотехнологий, спектральных методов анализа и стандартных образцов, член-корреспондент Метрологической академии. 620075, Россия, г. Екатеринбург, ул. Красноармейская, 4
e-mail: 251@uniim.ru
<https://orcid.org/0000-0001-8489-2437>

Аронов Петр Михайлович – канд. физ.-мат. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории математического моделирования измерительных процессов и систем, УНИИМ – филиал ФГУП «ВНИИМ им. Д. И. Менделеева» 620075, Россия, г. Екатеринбург, ул. Красноармейская, 4
e-mail: AronovPM@uniim.ru

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Egor P. Sobina – Dr. Sci. (Eng.), Director, UNIIM – Affiliated branch of the D. I. Mendeleev, Head of the Laboratory for Metrological Assurance of Nano Industry, Spectral Methods of Analysis and Reference Materials, Corresponding Member of the Metrological Academy
4 Krasnoarmeyskaya str., Yekaterinburg, 620075, Russia
e-mail: sobina_egor@uniim.ru
<https://orcid.org/0000-0001-8489-2437>

Petr M. Aronov – Cand. Sci. (Phys.-Mat.), Leading Researcher of the Laboratory for Mathematical Modeling of Measuring Processes and Systems, UNIIM – Affiliated Branch of the D. I. Mendeleev Institute for Metrology
4 Krasnoarmeyskaya str., Yekaterinburg, 620075, Russia
e-mail: AronovPM@uniim.ru

Мигаль Павел Вячеславович – канд. техн. наук, заместитель директора филиала по науке, УНИИМ – филиал ФГУП «ВНИИМ им. Д. И. Менделеева», заведующий лабораторией математического моделирования измерительных процессов и систем

620075, Россия, г. Екатеринбург, ул. Красноармейская, 4
e-mail: mig@uniim.ru
<https://orcid.org/0000-0003-1951-9868>

Кремлева Ольга Николаевна – заведующий отделом государственной службы стандартных образцов, УНИИМ – филиал ФГУП «ВНИИМ им. Д. И. Менделеева»

620075, Россия, г. Екатеринбург, ул. Красноармейская, 4
e-mail: kremleva77@yandex.ru
<https://orcid.org/0000-0002-6003-040X>

Студенок Валерия Владимировна – заместитель заведующего отделом государственной службы стандартных образцов, УНИИМ – филиал ФГУП «ВНИИМ им. Д. И. Менделеева»

620075, Россия, г. Екатеринбург, ул. Красноармейская, 4
e-mail: studenok@uniim.ru
<https://orcid.org/0000-0002-3363-3133>

Фирсанов Валерий Александрович – ведущий инженер лаборатории математического моделирования измерительных процессов и систем, УНИИМ – филиал ФГУП «ВНИИМ им. Д. И. Менделеева»

620075, Россия, г. Екатеринбург, ул. Красноармейская, 4
e-mail: valeryaleks1939@gmail.com

Медведевских Сергей Викторович – канд. техн. наук, руководитель отделения механических измерений ФГУП «ВНИИМ им. Д. И. Менделеева»

190005, Россия, г. Санкт-Петербург, пр. Московский, 19
e-mail: lab241@uniim.ru
<https://orcid.org/0000-0003-3084-1612>

Pavel V. Migal – Cand. Sci. (Eng.), Deputy Director of the Branch for Science, UNIIM – Affiliated Branch of the D. I. Mendeleev Institute for Metrology, Head of the Laboratory for Mathematical Modeling of Measuring Processes and Systems

4 Krasnoarmeyskaya str., Yekaterinburg, 620075, Russia
e-mail: mig@uniim.ru
<https://orcid.org/0000-0003-1951-9868>

Olga N. Kremleva – Head of the Department of the State Service of Reference Materials, UNIIM – Affiliated Branch of the D. I. Mendeleev Institute for Metrology

4 Krasnoarmeyskaya str., Yekaterinburg, 620075, Russia
e-mail: kremleva77@yandex.ru
<https://orcid.org/0000-0002-6003-040X>

Valeriya V. Studenok – Deputy Head of the Department of the State Service of Reference Materials, UNIIM – Affiliated Branch of the D. I. Mendeleev Institute for Metrology

4 Krasnoarmeyskaya str., Yekaterinburg, 620075, Russia
e-mail: studenok@uniim.ru
<https://orcid.org/0000-0002-3363-3133>

Valeriy A. Firsanov – Leading Engineer of the Laboratory for Mathematical Modeling of Measuring Processes and Systems, UNIIM – Affiliated Branch of the D. I. Mendeleev Institute for Metrology

4 Krasnoarmeyskaya str., Yekaterinburg, 620075, Russia
e-mail: valeryaleks1939@gmail.com

Sergey V. Medvedevskikh – Cand. Sci. (Eng.), Head of the Mechanical Metrology Department, D. I. Mendeleev Institute for Metrology, Saint Petersburg.

19 Moskovsky ave., St. Petersburg, 190005, Russia
e-mail: msv@uniim.ru
<https://orcid.org/0000.0003.3084.1612>

СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ АНАЛИЗА ВЕЩЕСТВ И МАТЕРИАЛОВ

Научная статья

УДК 53.089.68:006.354

<https://doi.org/10.20915/2077-1177-2023-19-3-93-102>



Новые алгоритмы оценивания значения аттестуемой характеристики стандартных образцов веществ и материалов способом межлабораторной аттестации

П. М. Аронов¹ ✉, Е. П. Соби́на¹ , П. В. Мигаль¹ , О. Н. Кремлева¹ , В. В. Студенок¹ ,
В. А. Фирсанов¹, С. В. Медведевских² 

¹ УНИИМ – филиал ФГУП «ВНИИМ им. Д. И. Менделеева», г. Екатеринбург, Россия

✉ aronovpm@uniim.ru

² ФГУП «ВНИИМ им. Д. И. Менделеева», г. Санкт-Петербург, Россия

Аннотация: В настоящей работе на основе модели данных межлабораторного эксперимента, содержащих скрытые неопределенности, разработаны алгоритмы характеристики стандартных образцов, позволяющие оценить скрытые неопределенности и с учетом этих оценок скорректировать данные и получить согласованное значение аттестуемой характеристики. Методом Монте-Карло произведено исследование свойств оценок скрытых неопределенностей, а также исследование новых алгоритмов в сравнении с традиционными.

Ключевые слова: стандартный образец, межлабораторный эксперимент, статистическая модель межлабораторного эксперимента, неопределенность результатов межлабораторного эксперимента, согласованное значение аттестуемой характеристики стандартного образца, характеристика стандартного образца

Ссылка при цитировании: Новые алгоритмы оценивания значения аттестуемой характеристики стандартных образцов веществ и материалов способом межлабораторной аттестации / П. М. Аронов [и др.] // Эталоны. Стандартные образцы. 2023. Т. 19, № 3. С. 93–102. <https://doi.org/10.20915/2077-1177-2023-19-3-93-102>

Статья поступила в редакцию 13.12.2022; одобрена после рецензирования 25.03.2023; принята к публикации 25.04.2023.

MODERN METHODS OF ANALYSIS OF SUBSTANCES AND MATERIALS

Research Article

New Algorithms for Estimating the Value of the Certified Characteristic of Reference Materials of Substances and Materials by the Method of Interlaboratory Certification

Petr M. Aronov¹ ✉, Egor P. Sobina¹ , Pavel V. Migal¹ ,
Olga N. Kremleva¹ , Valeriya V. Studenok¹ , Valeriy A. Firsanov¹, Sergey V. Medvedevskikh² 

¹ UNIIM – Affiliated Branch of the D. I. Mendeleev Institute for Metrology, Yekaterinburg, Russia
✉ aronovpm@uniim.ru

² D. I. Mendeleev Institute for Metrology, St. Petersburg, Russia

Abstract: In this work, algorithms for the characterization of reference materials are developed based on the data model of an interlaboratory experiment containing hidden uncertainties. These algorithms make it possible to evaluate hidden uncertainties, and, taking into account these estimates, adjust the data and obtain an agreed value of the certified characteristics. The Monte Carlo method was used to study the properties of estimates of hidden uncertainties, as well as the study of new algorithms in comparison with traditional ones.

Keywords: reference material, interlaboratory experiment, statistical model of an interlaboratory experiment, uncertainty of the results of an interlaboratory experiment, agreed value of the certified characteristic of a reference material, characterization of a reference material

For citation: Aronov P. M., Migal P. V., Sobina E. P., Kremleva O. N., Studenok V. V., Firsanov V. A. et al. New algorithms for estimating the value of the certified characteristic of reference materials of substances and materials by the method of interlaboratory certification. *Measurement Standards. Reference Materials*. 2023;19(3):93–102. <https://doi.org/10.20915/2077-1177-2023-19-3-93-102>

The article was submitted 13.12.2022; approved after reviewing 25.03.2023; accepted for publication 25.04.2023.

Введение

В настоящее время широкое распространение для определения аттестованных значений стандартных образцов получил метод межлабораторного эксперимента.

Соответствующие математические алгоритмы оценки аттестуемого значения характеристики стандартного образца (СО) приведены в ГОСТ 8.532-2002 и основаны на предположении, что экспериментальные данные, получаемые разными аналитическими методами от разных лабораторий, представляют собой выборку из одной генеральной совокупности и имеют нормальное, может быть, засоренное выбросами, вероятностное распределение. Однако на основе анализа результатов международных сличений эталонов, выполняемых

национальными метрологическими институтами при оценке опорного значения сличения, установлена необходимость учета неопределенности результатов измерений в конкретной лаборатории [1]. Установлено возможное статистически значимое влияние эффектов лабораторий на результаты оценивания опорного значения, связанное с отклонением от нормального вида распределения случайных эффектов лабораторий, описываемых распределением Лапласа, приводящее к появлению скрытых неопределенностей или смещений в результатах межлабораторного эксперимента, результаты этих работ обобщены в [2].

В настоящей работе предлагается достаточно обобщающая статистическая модель результатов измерений

в межлабораторном эксперименте, в которой последние показаны в виде набора представителей из различных генеральных совокупностей.

Данные, полученные из лабораторий, представляют собой набор пар $\{x_i, u_i\}, i = \overline{1, n}$,

$$x_i = x + \Delta_i + \xi_i, i = \overline{1, n}, \quad (1)$$

где x_i – результат измерений в i -той лаборатории; x – истинное значение измеряемой величины; Δ_i – неизвестное смещение результата в i -той лаборатории; ξ_i – случайная погрешность результата i -той лаборатории, приводящая к стандартной неопределенности u_i типа А, которая считается известной; n – количество лабораторий участников межлабораторного эксперимента.

Отметим, что для модели данных уравнения (1) квадрат стандартной неопределенности результата i -той лаборатории имеет вид

$$u^2(x_i) = E(x_i - x)^2 = \Delta_i^2 + u_i^2, \quad (2)$$

то есть содержит скрытую часть в виде квадрата смещения.

В силу центральной предельной теоремы теории вероятностей случайные величины ξ_i , а вместе с ними и результаты измерений x_i , полученные при обработке повторных измерений, такие как среднее арифметическое, медиана и тому подобные, имеют распределение, близкое к нормальному. Если данные лабораторий согласованы, то есть удовлетворяют хи-квадрат тесту, то оптимальной оценкой (оценкой максимального правдоподобия) является взвешенное среднее результатов лабораторий с весами, обратно пропорциональными их дисперсиям. Однако наличие в результатах скрытых сдвигов Δ_i , приводящее к скрытым неопределенностям, в подавляющем числе случаев делает данные лабораторий несогласованными.

На основе этой модели разработаны методы оценки скрытых неопределенностей и смещений результатов межлабораторного эксперимента. Разработаны алгоритмы коррекции данных, позволяющие сделать их согласованными и применить оптимальную процедуру оценивания аттестуемого значения характеристики стандартного образца и его неопределенности.

Описание алгоритмов обработки результатов межлабораторного эксперимента

В основе разработанных алгоритмов лежит процедура отыскания максимального подмножества согласованных данных [3, 4], представленных лабораториями,

а также необходимая для согласования коррекция данных не вошедших в него лабораторий. Для этого вычисляют взвешенное среднее

$$\bar{x} = \left(\sum_{i=1}^n u_i^{-2} \right)^{-1} \sum_{i=1}^n u_i^{-2} x_i, \quad (3)$$

и проводят тест на согласованность данных, то есть проверяют выполнение условия

$$\sum_{i=1}^n \frac{(x_i - \bar{x})^2}{u_i^2} \leq \chi^2(P; n-1), \quad (4)$$

где $\chi^2(P; n-1)$ – P -квантиль хи-квадрат распределения с $n-1$ степенями свободы. Если условие (4) выполняется, то данные всех лабораторий согласованы, оценка (3) является оптимальной и имеет стандартную неопределенность

$$u = \left(\sum_{i=1}^n u_i^{-2} \right)^{-\frac{1}{2}}. \quad (5)$$

В противном случае нумерацию лабораторий устанавливают так, что:

$$\frac{(x_1 - \bar{x})^2}{u_1^2} \leq \frac{(x_2 - \bar{x})^2}{u_2^2} \leq \dots \leq \frac{(x_n - \bar{x})^2}{u_n^2}. \quad (6)$$

Исключают данные лаборатории с номером n и заново вычисляют величины (3) и (4) уже для $n-1$ участников. Проверяют выполнение для них условия согласованности (4). Процесс повторяют до тех пор, пока для оставшихся k участников впервые выполнится условие согласованности

$$\sum_{i=1}^k \frac{(x_i - \bar{x}_k)^2}{u_i^2} \leq \chi^2(P; k-1), \quad \bar{x}_k = \left(\sum_{i=1}^k u_i^{-2} \right)^{-1} \sum_{i=1}^k u_i^{-2} x_i. \quad (7)$$

Таким образом, максимальное согласованное подмножество данных найдено. Для согласования исключенных данных последние необходимо скорректировать.

Рассмотрим данные последнего исключенного участника с номером $k+1$, для которого значение величины

$$\frac{(x_{k+1} - \bar{x}_{k+1})^2}{u_{k+1}^2} \quad (8)$$

оказалось слишком большим, чтобы выполнялся хи-квадрат тест. Для включения данных этого участника в согласованное подмножество необходимо скорректировать их так, чтобы величина (8) уменьшилась до значения, при котором хи-квадрат тест будет выполняться. Это может быть сделано двумя способами:

1) увеличением неопределенности в данных $k+1$ -го участника, которое приводит к росту знаменателя в (8);

2) коррекцией результата измерения в данных $k + 1$ -го участника, приводящей к уменьшению числителя в (8).

Первый способ

Построим функцию

$$g_{k+1}(\lambda) = \sum_{i=1}^k \frac{(x_i - \bar{x}_{k+1}(\lambda))^2}{u_i^2} + \frac{(x_{k+1} - \bar{x}_{k+1}(\lambda))^2}{u_{k+1}^2 + \lambda}, \lambda \geq 0, \quad (9)$$

где

$$\bar{x}_{k+1}(\lambda) = \left(\sum_{i=1}^k u_i^{-2} + (u_{k+1}^2 + \lambda)^{-1} \right)^{-1} \cdot \left(\sum_{i=1}^k u_i^{-2} x_i + (u_{k+1}^2 + \lambda)^{-1} x_{k+1} \right). \quad (10)$$

Функция $g_{k+1}(\lambda)$ монотонно убывает, так как

$$\frac{dg_{k+1}(\lambda)}{d\lambda} = - \frac{(x_{k+1} - \bar{x}_{k+1}(\lambda))^2}{(u_{k+1}^2 + \lambda)^2} < 0. \quad (11)$$

Нижняя граница значений функции (9) при $\lambda \rightarrow \infty$ определяется левой частью неравенства (7) и не превосходит $\chi^2(P; k-1)$. В связи с тем, что $\chi^2(P; k-1) < \chi^2(P; k)$, существует значение $\lambda = \sigma_{k+1}^2$, при котором

$$g_{k+1}(\sigma_{k+1}^2) = \sum_{i=1}^k \frac{(x_i - \bar{x}_{k+1}(\sigma_{k+1}^2))^2}{u_i^2} + \frac{(x_{k+1} - \bar{x}_{k+1}(\sigma_{k+1}^2))^2}{u_{k+1}^2 + \sigma_{k+1}^2} \leq \chi^2(P; k). \quad (12)$$

Это значение может быть найдено последовательным вычислением значений функции $g_{k+1}(\lambda)$ с некоторым шагом по λ , начиная с $\lambda = 0$. Таким образом, увеличивая стандартную неопределенность $k + 1$ -го участника межлабораторного эксперимента, получают согласованное подмножество уже $k + 1$ участников.

Продолжая этот процесс, включая посредством увеличения стандартной неопределенности все новых участников из исключенных в ходе построения наибольшего согласованного подмножества данных, в конечном итоге получают согласованное значение характеристики СО

$$\bar{x}_n(\sigma_{k+1}^2, \dots, \sigma_n^2) = \left(\sum_{i=1}^k u_i^{-2} + \sum_{i=k+1}^n (u_i^2 + \sigma_i^2)^{-1} \right)^{-1} \cdot \left(\sum_{i=1}^k x_i u_i^{-2} + \sum_{i=k+1}^n x_i (u_i^2 + \sigma_i^2)^{-1} \right), \quad (13)$$

квадрат стандартной неопределенности которого имеет вид

$$u^2(\bar{x}_n(\sigma_{k+1}^2, \dots, \sigma_n^2)) = \left(\sum_{i=1}^k u_i^{-2} + \sum_{i=k+1}^n (u_i^2 + \sigma_i^2)^{-1} \right)^{-1}. \quad (14)$$

Найденные значения параметров $\{\sigma_i^2\}_{i=k+1}^n$ в соответствии с (2) являются оценками величин Δ_i^2 и характеризуют скрытые стандартные неопределенности лабораторий, участвующих в межлабораторном эксперименте.

Второй способ

Он основан на коррекции результатов участников, не попавших в наибольшее согласованное подмножество. Запишем корректирующее параметрическое семейство в виде

$$\hat{x}_{k+1}(\mu) = x_{k+1} - \mu \cdot \text{sign}(x_{k+1} - \bar{x}_k), \mu \geq 0, \quad (15)$$

а также функцию

$$f_{k+1}(\mu) = \sum_{i=1}^k \frac{(x_i - \bar{x}_{k+1}(\mu))^2}{u_i^2} + \frac{(\hat{x}_{k+1}(\mu) - \bar{x}_{k+1}(\mu))^2}{u_{k+1}^2}, \quad (16)$$

где

$$\bar{x}_{k+1}(\mu) = \left(\sum_{i=1}^{k+1} u_i^{-2} \right)^{-1} \left(\sum_{i=1}^k x_i u_i^{-2} + \hat{x}_{k+1}(\mu) u_{k+1}^{-2} \right). \quad (17)$$

Можно показать, что $\frac{df_{k+1}(\mu)}{d\mu} < 0$ и функция (16)

монотонно убывает при $0 \leq \mu \leq |\bar{x}_k|$.

Существует значение $\mu = |\hat{\Delta}_{k+1}|$, при котором

$$f_{k+1}(\hat{\Delta}_{k+1}) \leq \chi^2(P; k). \quad (18)$$

Это значение может быть найдено последовательным вычислением значений функции $f_{k+1}(\mu)$ с некоторым шагом по μ , начиная с $\mu = 0$.

Таким образом, корректируя результат $k + 1$ -го участника межлабораторного эксперимента,

$$\begin{aligned} \hat{x}_{k+1}(\hat{\Delta}_{k+1}) &= x_{k+1} - |\hat{\Delta}_{k+1}| \cdot \text{sign}(x_{k+1} - \bar{x}_k) = \\ &= x_{k+1} - \hat{\Delta}_{k+1}, \end{aligned} \quad (19)$$

получают согласованное подмножество уже $k + 1$ участников.

Продолжая этот процесс, включая посредством корректировки результатов все новых участников

из исключенных в процессе построения максимального согласованного подмножества, в конечном итоге получают согласованное значение аттестуемой характеристики

$$\bar{x}_n(\hat{\Delta}_{k+1}, \dots, \hat{\Delta}_n) = \left(\sum_{i=1}^n u_i^{-2} \right)^{-1} \cdot \left(\sum_{i=1}^k x_i u_i^{-2} + \sum_{i=k+1}^n \hat{x}_i(\hat{\Delta}_i) u_i^{-2} \right), \quad (20)$$

квадрат стандартной неопределенности которой имеет вид

$$u^2(\bar{x}_n(\hat{\Delta}_{k+1}, \dots, \hat{\Delta}_n)) = \left(\sum_{i=1}^n u_i^{-2} \right)^{-1}. \quad (21)$$

Параметры $\{-\hat{\Delta}_i\}_{i=k+1}^n$ оценивают скрытые смещения результатов измерений лабораторий, участвующих в межлабораторном эксперименте в соответствии с моделью результатов измерений (1).

Результаты

Для изучения свойств оценок скрытых неопределенностей (первый алгоритм, назовем его «взвешенное среднее с коррекцией неопределенностей») и скрытых смещений (второй алгоритм, назовем его «взвешенное среднее с коррекцией результатов») был поставлен эксперимент Монте-Карло. Данные лабораторий моделировались в соответствии с моделью (1)

$$x_i = 10 + \Delta_i + \xi_i, \quad i = \overline{1, 15},$$

где смещения выбирались в виде

$$\Delta_i = \pm 0.1 \cdot i,$$

(знак выбирался случайным образом), а случайная составляющая погрешности результатов генерировалась из нормальной совокупности $N(0, u)$ с нулевым мате-

матическим ожиданием и среднеквадратическим отклонением $u = 0.5$. Значения оценок скрытых неопределенностей и скрытых смещений для результатов, попадающих в максимальное согласованное подмножество, полагались равными нулю. Генерация данных производилась 260 раз. В качестве характерных примеров приведены гистограммы оценок для первых шести лабораторий на рис. 1, в первой колонке – для алгоритма с коррекцией неопределенностей, во второй – для алгоритма с коррекцией результатов. Красной вертикальной чертой обозначены истинные значения (т. е. это те значения параметров, которые задавались в программном обеспечении при моделировании распределений методом Монте-Карло) для первого алгоритма модулей смещений, для второго смещений с учетом знака.

Как видно из рис. 1, наблюдается неплохое соответствие значений оценок заданным скрытым параметрам в условиях, когда их значения сопоставимы по величине случайным погрешностям.

Для сравнения описанных выше алгоритмов с известными методами оценивания был произведен другой численный эксперимент по методу Монте-Карло. Данные лабораторий моделировались в соответствии с моделью (1).

Скрытые смещения и случайные погрешности результатов выбирались из нормальных совокупностей

$$\Delta_i \sim N(0, \sigma_i), \quad \xi_i \sim N(0, u_i),$$

где σ_i и u_i выбирались случайным образом, первые из генеральной совокупности с экспоненциальной плотностью распределения $e(x) = \exp(-x)$, $x \geq 0$, вторые случайно из интервала $[0.1, 0.5]$. Рассчитывалась среднеквадратическая погрешность для различных оценок. Результат приведен в табл. 1.

Как видно из табл. 1, наименьшую погрешность среди сравниваемых оценок имеет новый

Таблица 1. Сравнение различных оценок при обработке данных модельного межлабораторного эксперимента

Table 1. Comparison of various estimates in the processing of data from a model interlaboratory experiment

Оценка	Результат среднеквадратической погрешности
Среднее арифметическое	0,41
Медиана	0,25
Средне взвешенное без коррекции данных	0,36
Средневзвешенное с коррекцией неопределенностей	0,27
Средневзвешенное с коррекцией результатов	0,23

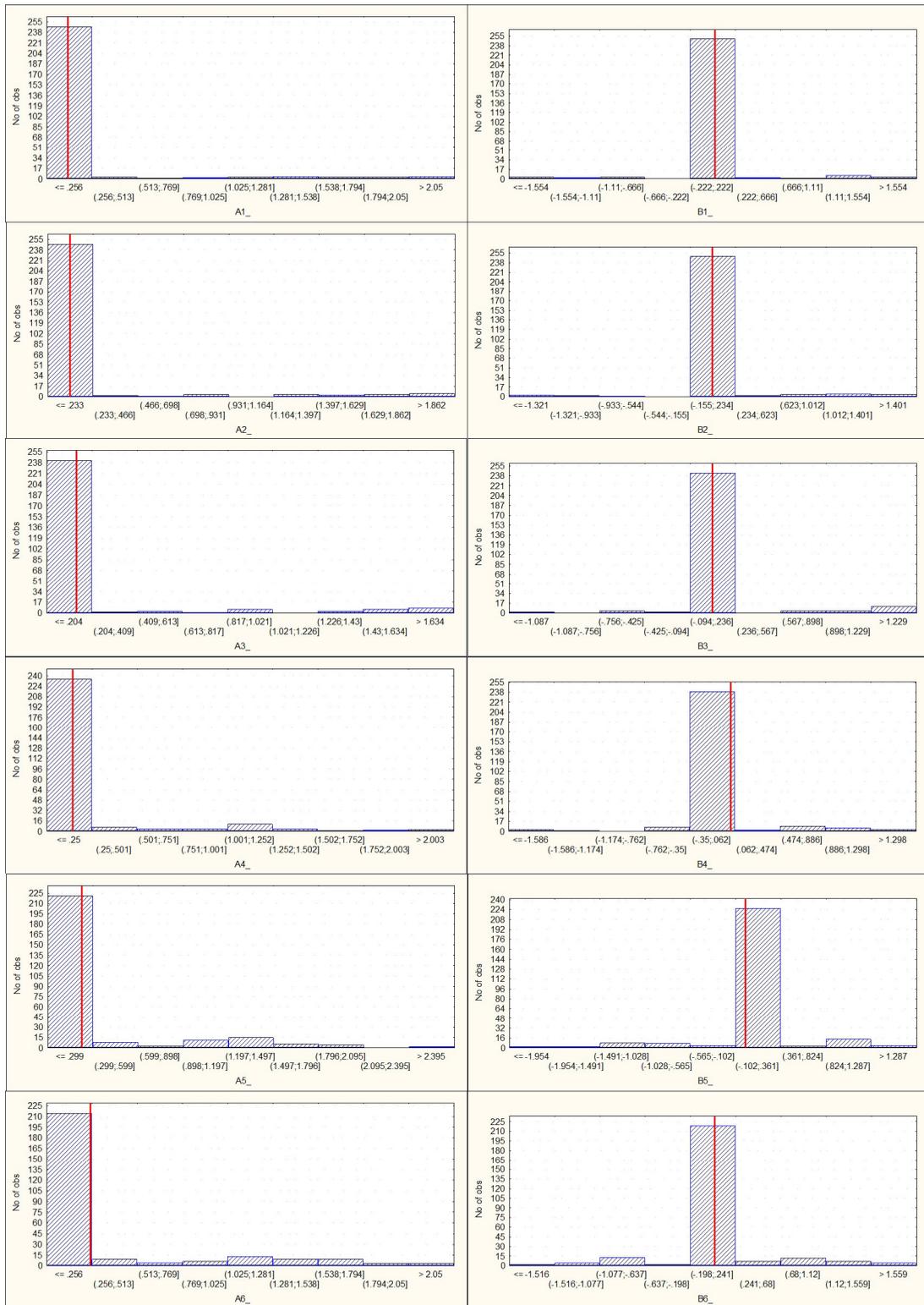


Рис. 1. Гистограммы оценок модулей смещений для первого алгоритма (левая колонка; А1–А6 – номера лабораторий) и смещений с учетом знака для второго алгоритма (правая колонка; В1–В6 – номера лабораторий) («No of obs» – количество результатов)
 Fig. 1. Histograms of estimations of bias modules for the first algorithm (left column; А1–А6 – numbers of laboratories) and biases based on the sign for the second algorithm (right column; В1–В6 – numbers of laboratories) («No of obs» – number of results)

алгоритм средневзвешенного с коррекцией результатов лабораторий.

Было произведено также опробование разработанных алгоритмов на реальных данных. На рис. 2 и 3 проиллюстрирована работа алгоритмов при обработке результатов межлабораторного эксперимента по измерению теплотворной способности угля. Голубым цветом обозначено максимальное согласованное подмножество результатов, черным – не согласованные

результаты, зеленым – скорректированные неопределенности на рис. 2 и скорректированные результаты на рис. 3.

Заключение

1. Предложенная в настоящей работе модель описания результатов межлабораторного эксперимента в виде набора представителей из различных генеральных совокупностей позволяет при оценке аттестованного значения стандартного образца учитывать возможность

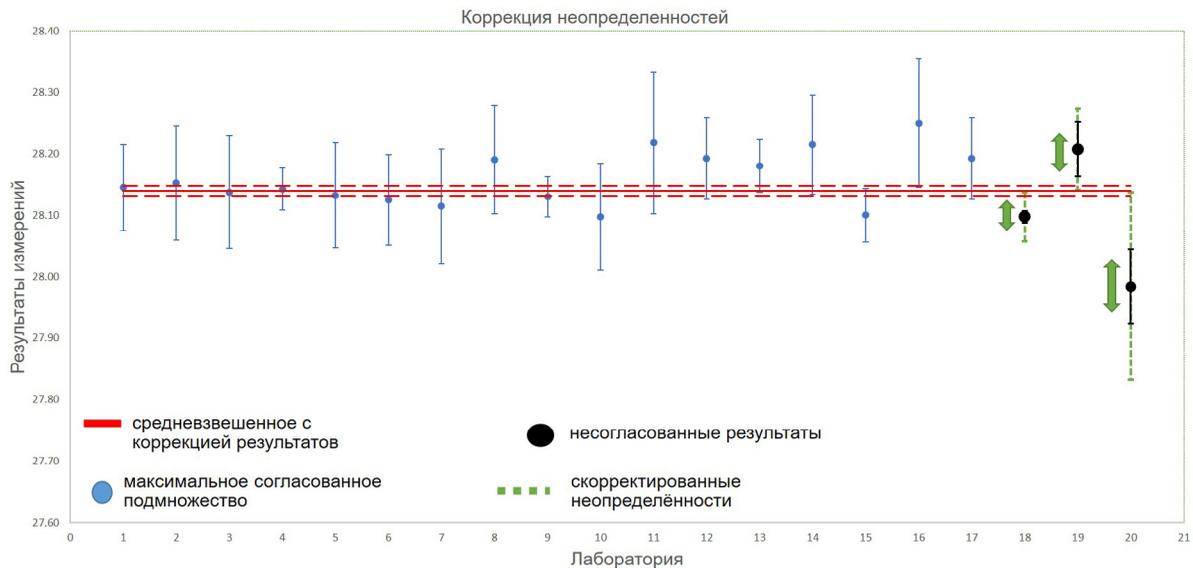


Рис. 2. Согласование результатов межлабораторного эксперимента путем коррекции неопределенностей
 Fig. 2. Coordination of the results of an interlaboratory experiment by correcting uncertainties

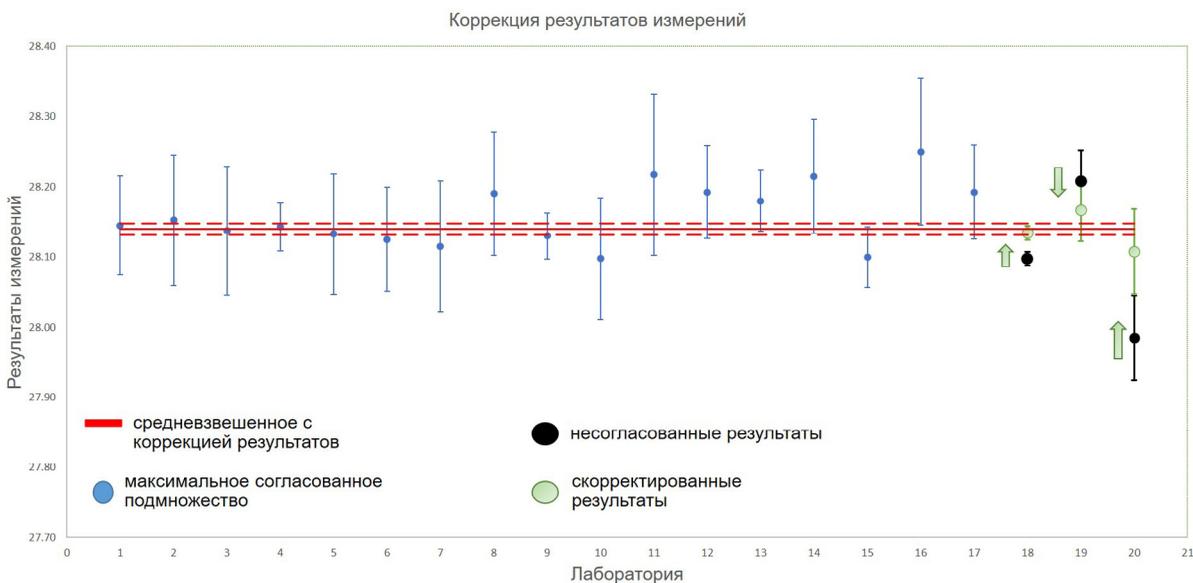


Рис. 3. Согласование результатов межлабораторного эксперимента путем коррекции результатов
 Fig. 3. Coordination of the results of the interlaboratory experiment by correcting the results

наличия скрытых неопределенностей (или смещений), обусловленных влиянием на результаты измерений в данной лаборатории характерных особенностей методов, методик и средств измерений, стандартных образцов, технических средств, реактивов, применяемых при измерении значения аттестуемой характеристики стандартного образца.

2. Данная модель является более точной моделью по сравнению с традиционной статистической моделью межлабораторного эксперимента, основанной на предположении о статистическом усреднении возможных смещений результатов измерений, полученных в разных лабораториях, разными методами, по разным методикам, с использованием разных средств измерений.

3. Показано, что скрытые неопределенности (или смещения) результатов измерений межлабораторного эксперимента необходимо выявлять и учитывать при оценке неопределенности аттестованного значения стандартного образца.

4. Проведенные в работе исследования подтвердили возможность применения предложенных алгоритмов обработки измерительной информации для коррекции данных межлабораторного эксперимента. Применение данных алгоритмов может оказаться эффективным в случаях участия в межлабораторном эксперименте малого числа лабораторий, а также в случаях высоких финансовых, материальных и временных затрат, необходимых для проведения экспериментов.

5. Предлагаемые в работе новые алгоритмы оценивания значения аттестуемой характеристики СО безусловно требуют дальнейшего изучения, однако уже первые исследования показывают, что они заслуживают внимания при пересмотре ГОСТ 8.532-2002 Государственная система обеспечения единства измерений. Стандартные образцы состава веществ и материалов. Межлабораторная метрологическая аттестация.

Благодарности: Это исследование не получало финансовой поддержки в виде гранта от какой-либо организации государственного, коммерческого или некоммерческого сектора.

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

Вклад соавторов: Аронов П. М. – разработка и анализ математических алгоритмов, проведение математических исследований, описание алгоритмов, работа над текстом; Собина Е. П. – концепция и инициация исследования, методическая поддержка, общее руководство

работами, анализ результатов; Мигаль П. В. – методическая поддержка, общее руководство работами, анализ результатов; Кремлева О. Н. – участие в общем редактировании статьи, предоставление реальных экспериментальных данных в примерах для оценки применимости предложенных моделей и алгоритмов в метрологической практике в области стандартных образцов; Фирсанов В. А. – программирование алгоритмов и численных экспериментов; Медведевских С. В. – участие в проведении исследовательских работ в части статистической обработки экспериментальных данных.

Contribution of the authors: Aronov P. M. – development and analysis of mathematical algorithms, conducting mathematical research, description of algorithms, work on the text; Sobina E. P. – concept and initiation of the study, methodological support, general management of the work, analysis of the results; Migal P. V. – methodological support, general management of the work, analysis of results; Kremleva O. N. – participation in the general editing of the article, providing experimental data for examples to assess the applicability of the proposed models and algorithms in metrological practice in the field of reference materials; Firsanov V. A. – programming of algorithms and numerical experiments; Medvedevskikh S. V. – participation in research work in terms of statistical processing of experimental data.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. Авторы Медведевских С. В., Собина Е. П., Кремлева О. Н. входят в состав редакционной коллегии журнала «Эталоны. Стандартные образцы».

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 authors Medvedevskikh S. V., Sobina E. P., Kremleva O. N. are members of the Editorial Board of the journal «Measurement Standards. Reference Materials».

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. CCQM Guidance note: Estimation of consensus KCRV and associated Degrees of Equivalence. Version: 10 // BIPM. URL: <https://www.bipm.org/documents/20126/28430045/working-document-ID-5794/49d366bc-295f-18ca-c4d3-d68aa54077b5>
2. Meija J., Possolo A. Interlaboratory comparisons of chemical measurements: Quo Vadis? // *Accreditation and Quality Assurance*. 2022. <https://doi.org/10.1007/s00769-022-01505-y>
3. Cox M. G. The evaluation of key comparison data: determining the largest consistent subset // *Metrologia*. 2007.V. 44, № 3. P. 187–200. <https://doi.org/10.1088/0026-1394/44/3/005>
4. Aronov P. M. Estimation of consensus value of interlaboratory measurement results accompanied by a minimum increase in associated uncertainty // *Reference Materials in Measurement and Technology*. RMMT 2018 / S. V. Medvedevskikh [et al.] (eds). Springer Nature Switzerland AG, 2020. P. 151–155. https://doi.org/10.1007/978-3-030-32534-3_15

REFERENCES

1. CCQM Guidance note: Estimation of consensus KCRV and associated Degrees of Equivalence. Version: 10. Available from: <https://www.bipm.org/documents/20126/28430045/working-document-ID-5794/49d366bc-295f-18ca-c4d3-d68aa54077b5>
2. Meija J., Possolo A. Interlaboratory comparisons of chemical measurements: Quo Vadis? *Accreditation and Quality Assurance*. 2022. <https://doi.org/10.1007/s00769-022-01505-y>
3. Cox M. G. The evaluation of key comparison data: determining the largest consistent subset. *Metrologia*. 2007;44(3):187–200. <https://doi.org/10.1088/0026-1394/44/3/005>
4. Aronov P. M. Estimation of consensus value of interlaboratory measurement results accompanied by a minimum increase in associated uncertainty. In: Medvedevskikh S. V., Kremleva O. N., Vasil'eva I. V., Sobina E. P. (eds). *Reference Materials in Measurement and Technology*. RMMT 2018. Springer Nature Switzerland AG, 2020. P. 151–155. https://doi.org/10.1007/978-3-030-32534-3_15

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

ГОСТ 8.532-2002 Государственная система обеспечения единства измерений. Стандартные образцы состава веществ и материалов. Межлабораторная метрологическая аттестация. = State system for ensuring the uniformity of measurements. Certified reference materials of composition of substances and materials. Interlaboratory metrological certification. Content and order of works. М.: Издательство стандартов, 2003. 12 с.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Аронов Петр Михайлович – канд. физ.-мат. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории математического моделирования измерительных процессов и систем УНИИМ – филиала ФГУП «ВНИИМ им. Д. И. Менделеева»
620075, Россия, г. Екатеринбург, ул. Красноармейская, 4
e-mail: AronovPM@uniim.ru

Собина Егор Павлович – д-р техн. наук, директор УНИИМ – филиала ФГУП «ВНИИМ им. Д. И. Менделеева», заведующий лабораторией метрологического обеспечения nanoиндустрии, спектральных методов анализа и стандартных образцов, член-корреспондент Метрологической академии
620075, Россия, г. Екатеринбург, ул. Красноармейская, 4
e-mail: 251@uniim.ru
<https://orcid.org/0000-0001-8489-2437>

Мигаль Павел Вячеславович – канд. техн. наук, заместитель директора филиала по науке УНИИМ – филиала ФГУП «ВНИИМ им. Д. И. Менделеева», заведующий лабораторией математического моделирования измерительных процессов и систем
620075, Россия, г. Екатеринбург, ул. Красноармейская, 4
e-mail: mig@uniim.ru
<https://orcid.org/0000-0003-1951-9868>

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Petr M. Aronov – Cand. Sci. (Phys.-Mat.), Leading Researcher of the Laboratory for Mathematical Modeling of Measuring Processes and Systems, UNIIM – Affiliated Branch of the D. I. Mendeleev Institute for Metrology
4 Krasnoarmeyskaya str., Yekaterinburg, 620075, Russia
e-mail: AronovPM@uniim.ru

Egor P. Sobina – Dr. Sci. (Eng.), Director, UNIIM – Affiliated branch of the D. I. Mendeleev, Head of the Laboratory for Metrological Assurance of Nano Industry, Spectral Methods of Analysis and Reference Materials, Corresponding Member of the Metrological Academy
4 Krasnoarmeyskaya str., Yekaterinburg, 620075, Russia
e-mail: sobina_egor@uniim.ru
<https://orcid.org/0000-0001-8489-2437>

Pavel V. Migal – Cand. Sci. (Eng.), Deputy Director of the Branch for Science, UNIIM – Affiliated Branch of the D. I. Mendeleev Institute for Metrology, Head of the Laboratory for Mathematical Modeling of Measuring Processes and Systems
4 Krasnoarmeyskaya str., Yekaterinburg, 620075, Russia
e-mail: mig@uniim.ru
<https://orcid.org/0000-0003-1951-9868>

Кремлева Ольга Николаевна – заведующий отделом государственной службы стандартных образцов УНИИМ – филиал ФГУП «ВНИИМ им. Д. И. Менделеева»
620075, Россия, г. Екатеринбург, ул. Красноармейская, 4
e-mail: kremleva77@yandex.ru
<https://orcid.org/0000-0002-6003-040X>

Студенок Валерия Владимировна – заместитель заведующего отделом государственной службы стандартных образцов УНИИМ – филиал ФГУП «ВНИИМ им. Д. И. Менделеева»
620075, Россия, г. Екатеринбург, ул. Красноармейская, 4
e-mail: studenok@uniim.ru
<https://orcid.org/0000-0002-3363-3133>

Фирсанов Валерий Александрович – ведущий инженер лаборатории математического моделирования измерительных процессов и систем УНИИМ – филиал ФГУП «ВНИИМ им. Д. И. Менделеева»
620075, Россия, г. Екатеринбург, ул. Красноармейская, 4
e-mail: valeryaleks1939@gmail.com

Медведевских Сергей Викторович – канд. техн. наук, руководитель отделения механических измерений ФГУП «ВНИИМ им. Д. И. Менделеева»
190005, Россия, г. Санкт-Петербург, пр. Московский, 19
e-mail: s.v.medvedevskih@vniim.ru
<https://orcid.org/0000-0003-3084-1612>

Olga N. Kremleva – Head of the Department of the State Service of Reference Materials, UNIIM – Affiliated Branch of the D. I. Mendeleev Institute for Metrology
4 Krasnoarmeyskaya str., Yekaterinburg, 620075, Russia
e-mail: kremleva77@yandex.ru
<https://orcid.org/0000-0002-6003-040X>

Valeriya V. Studenok – Deputy Head of the Department of the State Service of Reference Materials, UNIIM – Affiliated Branch of the D. I. Mendeleev Institute for Metrology
4 Krasnoarmeyskaya str., Yekaterinburg, 620075, Russia
e-mail: studenok@uniim.ru
<https://orcid.org/0000-0002-3363-3133>

Valeriy A. Firsanov – Leading Engineer of the Laboratory for Mathematical Modeling of Measuring Processes and Systems, UNIIM – Affiliated Branch of the D. I. Mendeleev Institute for Metrology
4 Krasnoarmeyskaya str., Yekaterinburg, 620075, Russia
e-mail: valeryaleks1939@gmail.com

Sergey V. Medvedevskikh – Cand. Sci. (Eng.), Head of the Mechanical Metrology Department, D. I. Mendeleev Institute for Metrology
19 Moskovsky ave., St. Petersburg, 190005, Russia
e-mail: s.v.medvedevskih@vniim.ru
<https://orcid.org/0000-0003-3084-1612>

СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ АНАЛИЗА ВЕЩЕСТВ И МАТЕРИАЛОВ

Научная статья

УДК 543.06

<https://doi.org/10.20915/2077-1177-2023-19-3-103-127>



Первичная референтная методика измерений массовой доли и молярной концентрации меди и цинка в биологических материалах методом масс-спектрометрии с изотопным разбавлением

Е. В. Вострокнутова  , Т. Н. Табатчикова, П. В. Мигаль , Е. Л. Лебедева , Е. П. Собина ,
А. В. Собина , М. Ф. Кузнецова

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

 vostroknutovaev@uniim.ru

Аннотация: Установление и контроль метрологических характеристик определения микроэлементов в биологических материалах является актуальной задачей в силу широкого применения этих измерений в медицинской лабораторной диагностике.

В ходе проведенного исследования представлен процесс разработки первичной референтной методики измерений массовой доли и молярной концентрации меди и цинка в биологических материалах методом масс-спектрометрии с изотопным разбавлением. Определены оптимальные условия пробоподготовки и измерений методом изотопного разбавления и масс-спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой с целью повышения точности. Изучены источники неопределенности, оценен вклад каждого источника в бюджет неопределенности. При аттестации разработанной методики измерений определены метрологические характеристики: диапазон измерений массовой доли меди и цинка от $1 \cdot 10^{-6}$ до $1,5 \cdot 10^{-3}$ %, диапазон измерений молярной концентрации меди и цинка от 2 до 20 мкмоль/дм³, относительная расширенная неопределенность измерений массовой доли меди – (7,1–7,5) %, относительная расширенная неопределенность измерений массовой доли цинка – (8,9–9,2) %, относительная расширенная неопределенность измерений молярной концентрации меди – 8,8 %, относительная расширенная неопределенность измерений молярной концентрации цинка – 8,6 %.

Разработанная методика предназначена для установления метрологических характеристик стандартных образцов состава лиофилизированной сыворотки крови и восстановленной лиофилизированной сыворотки крови, контроля правильности результатов измерений, полученных с использованием других методик (методов) измерений аналогичных величин, выполнения высокоточных измерений массовых долей и молярных концентраций меди и цинка в арбитражных целях в лиофилизированной сыворотке крови и восстановленной лиофилизированной сыворотке крови.

Ключевые слова: первичная референтная методика, лиофилизированная сыворотка крови, метод масс-спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой, метод изотопного разбавления

Ссылка при цитировании: Первичная референтная методика измерений массовой доли и молярной концентрации меди и цинка в биологических материалах методом масс-спектрометрии с изотопным разбавлением / Е. В. Вострокнутова [и др.] // Эталоны. Стандартные образцы. 2023. Т. 19, № 3. С. 103–127. <https://doi.org/10.20915/2077-1177-2023-19-3-103-127>

Статья поступила в редакцию 06.12.2022; одобрена после рецензирования 15.03.2023; принята к публикации 25.04.2023.

Используемые сокращения: DRC – режим динамической реакционной ячейки; KED – режим столкновительной ячейки; ГПРМИ – государственная первичная референтная методика измерений; ИР-МС-ИСП – метод масс-спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой с изотопным разбавлением; ОО – образцы для оценивания; СО – стандартные образцы.

MODERN METHODS OF ANALYSIS OF SUBSTANCES AND MATERIALS

Research Article

Primary Reference Procedure for Measuring the Mass Fraction and Molar Concentration of Copper and Zinc in Biological Materials by Isotope Dilution Mass Spectrometry

Elena V. Vostroknutova  , Tatiana N. Tabatchikova, Pavel V. Migal , Elena L. Lebedeva ,
Egor P. Sobina , Alena V. Sobina , Marina F. Kuznetsova

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

Abstract: The establishment and control of the metrological characteristics of the determination of trace elements in biological materials is an urgent task due to the wide application of these measurements in medical laboratory diagnostics. In the course of the research, the process of developing a primary reference procedure for measuring the mass fraction and molar concentration of copper and zinc in biological materials by isotope dilution mass spectrometry is presented. The optimal conditions for sample preparation and measurements by isotope dilution and mass spectrometry with inductively coupled plasma are determined in order to increase the accuracy. The sources of uncertainty are studied; the contribution of each source to the uncertainty budget is estimated. During the certification of the developed measurement procedure, the following metrological characteristics were determined: the measurement range of the mass fraction of copper and zinc is from $1 \cdot 10^{-6}$ to $1,5 \cdot 10^{-3}$ %, the measurement range of the molar concentration of copper and zinc is from 2 to 20 $\mu\text{mol}/\text{dm}^3$, the relative expanded measurement uncertainty of the mass fraction of copper is (7.1–7.5) %, the relative expanded uncertainty of the mass fraction of zinc is (8.9–9.2) %, the relative expanded uncertainty of the molar concentration of copper is 8.8 %, the relative expanded uncertainty of the molar concentration of zinc is 8.6 %.

The developed procedure is intended to establish the metrological characteristics of reference materials for the composition of lyophilized blood serum and reconstituted lyophilized blood serum, control the accuracy of the measurement results obtained using other procedures (methods) of measuring similar values, perform high-precision measurements of mass fractions and molar concentrations of copper and zinc in lyophilized blood serum and reconstituted lyophilized blood serum for referee purposes.

Keywords: primary reference procedure, lyophilized blood serum, inductively coupled plasma mass spectrometry, isotope dilution method

For citation: Vostroknutova E. V., Tabatchikova T. N., Migal P. V., Lebedeva E. L., Sobina E. P., Sobina A. V. et al. Primary reference procedure for measuring the mass fraction and molar concentration of copper and zinc in biological materials by isotope dilution mass spectrometry. *Measurement Standards. Reference Materials*. 2023;19(3):103–127. <https://doi.org/10.20915/2077-1177-2023-19-3-103-127>

The article was submitted 06.12.2022; approved after reviewing 15.03.2023; accepted for publication 25.04.2023.

Abbreviations used: DRC – dynamic reaction cell; KED – kinetic energy discrimination; SPRMP – state primary reference measurement procedure; ID-ICP-MS – isotope dilution inductively coupled plasma mass spectrometry; ES – evaluation sample; RM – reference material.

Введение

Одной из областей исследований в медицине является определение в организме человека микроэлементов, обеспечивающих процессы роста, кроветворения, дыхания, обмена веществ и др. Среди множества микроэлементов в организме всего девять микроэлементов являются эссенциальными, т. е. их дисбаланс приводит к возникновению клинических симптомов, к чувствительным изменениям в состоянии органов и систем организма человека. К числу эссенциальных микроэлементов относятся медь и цинк. Медь принимает участие в метаболизме железа, формировании соединительной ткани, выработке энергии на клеточном уровне, продукции меланина и в нормальном функционировании нервной системы, цинк – это микроэлемент, необходимый для нормального роста и деления клеток, он стабилизирует мембраны клеток, участвует в антиоксидантной защите организма. Недостаток или избыток меди и цинка в организме человека может вызывать патологические состояния и/или свидетельствовать о возможных заболеваниях. При недостатке меди в организме наблюдаются нарушения, приводящие к замедленному росту, депигментации кожи, анемии и др. При избытке меди в организме наблюдаются расстройства нервной и выделительной систем, аллергические реакции и др. При дефиците цинка развивается низкорослость, дерматит, бесплодие, иммунодефицит, наблюдается уменьшение лимфоидной ткани. Измерения содержания меди и цинка проводятся при диагностике интоксикаций и профессиональных болезней, для оценки баланса этих элементов в организме, для выявления недостатка или избытка микроэлементов [1–21]. Таким образом, проведение точных измерений меди и цинка является информативным маркером на ранней стадии клинической диагностики.

В качестве методов измерений содержания микроэлементов медицинские лаборатории применяют методы атомно-абсорбционной спектроскопии, атомно-эмиссионной спектроскопии с индуктивно-связанной плазмой, масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой,

инверсионной вольтамперометрии [22–26]. В ФИФ ОЕИ¹ по состоянию на 01.02.2022 представлена информация об аттестованных методиках измерений, где десять методик являются референтными методиками измерений содержания калия, кальция, натрия, магния, лития в сыворотке крови и плазме крови, а восемнадцать методик являются аттестованными методиками измерений содержания таких элементов, как ртуть, ниобий, тантал, редкоземельные элементы, алюминий, изотопы уран-238, уран-235, общий уран, таллий, свинец, никель, кадмий, бериллий, мышьяк, селен, висмут, марганец, хром, титан, медь, цинк в различных биологических объектах: плазме крови, крови, моче, сыворотке крови, эритроцитарной массе и других биологических материалах.

Границы относительной погрешности методик измерений, представленных в ФИФ ОЕИ, а также методик, описанных в литературных источниках [23–26], составляют от 15 до 45 % в зависимости от измеряемого содержания.

В зарубежных источниках описаны методы измерений содержания ртути, свинца, кадмия в биологических материалах методами нейтронно-активационного анализа, масс-спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой, в том числе с изотопным разбавлением [27–29]. Ведущие метрологические институты мира для точного определения содержания токсичных металлов: свинца, ртути, кадмия – используют метод масс-спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой с изотопным разбавлением [30]. Для методики, описанной в работе [29], указано, что характерная относительная расширенная неопределенность измерений массовой доли свинца на уровне 47,76 нг/г методом изотопного разбавления составляет менее 1 % при $P=0,95$ и $k=2$. В работе [27], описывающей методику определения кадмия в стандартных образцах крови и сыворотки крови, относительная расширенная неопределенность

¹ Федеральный информационный фонд по обеспечению единства измерений [сайт].
URL: <https://fgis.gost.ru/fundmetrology/registry> (дата обращения: 17.10.2022).

измерений кадмия составляет менее 1% при $P=0,95$ и $k=2$ для массовой доли 90,85 мкг/кг и менее 10% при $P=0,95$ и $k=2$ для массовой доли кадмия 0,0468 мкг/кг. Необходимо отметить также, что метод изотопного разбавления является одним из высокоточных методов измерений и признан Консультативным комитетом по количеству вещества (CCQM) первичным [31], поэтому на его основе возможна разработка первичных референтных методик измерений.

Проведенный анализ ФИФ ОЕИ показал отсутствие сведений о государственных первичных референтных методиках измерений меди и цинка в биологических материалах, которые являлись бы метрологической основой для создания стандартных образцов. Также в ФИФ ОЕИ отсутствуют стандартные образцы (СО) состава биологических материалов с аттестованными характеристиками содержания меди и цинка. Поэтому разработка государственной первичной референтной методики измерений (ГПРМИ) содержания меди и цинка, служащей основой не только для характеристики стандартных образцов состава биологических материалов, но и обеспечивающей достоверность, объективность и сопоставимость результатов измерений в медицинской лабораторной диагностике, является актуальной задачей. Метод масс-спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой с изотопным разбавлением (ИР-МС-ИСП) представляется перспективным для разработки на его основе ГПРМИ.

Целью настоящего исследования является разработка ГПРМИ содержания меди и цинка на основе метода ИР-МС-ИСП. В задачи исследования входит: выбор условий пробоподготовки, оценка влияния матричных элементов, выбор и оптимизация масс-спектрометрических условий анализа, коррекция эффекта дискриминации масс, оценивание метрологических характеристик ГПРМИ, подтверждение наивысшей точности.

Материалы и методы

Метод измерения

Метод ИР-МС-ИСП основан на изменении природного изотопного состава определяемого элемента в пробе (x) путем добавления в исследуемую пробу известного количества стандартного образца с изотопным составом, отличным от природного (y), и последующем измерении изотопных отношений в пробе (x) и в смеси пробы с добавкой (b). Зная природный изотопный состав элемента в пробе, массу добавляемого стандартного образца с изотопным составом, отличным от природного, и массу пробы, массовую долю (молярную концентрацию) определяемого элемента находят, используя

уравнение

$$X_x = X_y \cdot \frac{m_y}{m_x} \cdot \frac{M_x}{M_y} \cdot \frac{(K_{y1} \cdot R_{y1} - K_{b1} \cdot R_{b1})}{(K_{b1} \cdot R_{b1} - K_{x1} \cdot R_{x1})} \cdot \frac{\sum_i K_{xi} \cdot R_{xi}}{\sum_i K_{yi} \cdot R_{yi}} \cdot K - X_{bi}, \quad (1)$$

где X_y – массовая доля (молярная концентрация) элемента в растворе стандартного образца с измененным изотопным составом (далее – добавка), % (мкмоль/дм³);

M_x – молярная масса элемента в пробе, г/моль;

M_y – молярная масса элемента в добавке, г/моль;

R_{y1} – измеренное изотопное отношение в добавке;

R_{b1} – измеренное изотопное отношение в смеси пробы и добавки;

R_{x1} – измеренное изотопное отношение в пробе;

K_{x1}, K_{y1}, K_{b1} – коэффициенты коррекции изотопного отношения в пробе, добавке и смеси пробы и добавки, связанные с эффектом дискриминации масс;

m_y – масса добавки, мг;

m_x – масса пробы, мг;

$\sum_i iR_{xi}$ – сумма отношений изотопов элемента к референтному изотопу в пробе;

$\sum_i iR_{yi}$ – сумма отношений изотопов элемента к референтному изотопу в добавке;

i – количество изотопов элемента;

K – коэффициент разбавления пробы;

X_{bi} – массовая доля (молярная концентрация) элемента в холостой пробе, % (мкмоль/дм³).

За референтный изотоп элемента принимается изотоп, свободный от наложений. Индекс 1 относится к изменяемому изотопному отношению при введении добавки в пробу.

Суть метода ИР-МС-ИСП сводится к измерению изотопных отношений R_{yi}, R_{bi}, R_{xi} , которые оказываются смещенными относительно истинного значения в связи с эффектом дискриминации масс. Коррекцию эффекта дискриминации масс проводят путем введения для каждого изотопного отношения коэффициентов K_{xi}, K_{yi}, K_{bi} , оцененных на основании экспериментальных данных и данных паспортов стандартов изотопного состава, а также справочных данных о природном изотопном составе элементов [32].

Оборудование и материалы

Методика измерений разработана на масс-спектрометре с индуктивно-связанной плазмой Nexion 2000 (Perkin Elmer, США) из состава государственно-го первичного эталона ГЭТ 176-2019 [33]. В качестве

вспомогательного оборудования использована система очистки кислот distillacid BSB-939-IR (Berghof, Германия) и комбинированная мембранная установка ДВС-М/1Н-2 (НПК «Медиана-фильтр», Россия) для подготовки азотной кислоты и воды.

Для реализации методики на основе метода изотопного разбавления были разработаны СО со следующими метрологическими характеристиками:

– ГСО 11931–2022 стандартный образец изотопного состава раствора меди (Cu65–10): интервал допускаемых аттестованных значений массовой доли меди от $0,9 \cdot 10^{-3}\%$ до $1,1 \cdot 10^{-3}\%$, допускаемое значение относительной расширенной неопределенности аттестованного значения массовой доли (при $k=2$, $P=0,95$) – не более 0,5%; интервал допускаемых аттестованных значений атомной доли изотопа ^{63}Cu от 0,3% до 0,5%, допускаемое значение относительной расширенной неопределенности аттестованного значения атомной доли изотопа ^{63}Cu (при $k=2$, $P=0,95$) – не более 10%; интервал допускаемых аттестованных значений атомной доли изотопа ^{65}Cu от 99,5% до 99,7%, границы допускаемых значений относительной расширенной неопределенности аттестованного значения атомной доли изотопа ^{65}Cu (при $k=2$, $P=0,95$) – не более 0,1%;

– ГСО 11933–2022 стандартный образец изотопного состава цинка (Zn68–10): интервал допускаемых аттестованных значений массовой доли цинка от $0,9 \cdot 10^{-3}\%$ до $1,1 \cdot 10^{-3}\%$, допускаемое значение относительной расширенной неопределенности аттестованного значения (при $k=2$, $P=0,95$) – не более 0,5%; интервал допускаемых аттестованных значений атомной доли изотопа ^{64}Zn от 0,1% до 0,6%, допускаемое значение относительной расширенной неопределенности аттестованного значения атомной доли изотопа ^{64}Zn (при $k=2$, $P=0,95$) – не более 10%; интервал допускаемых аттестованных значений атомной доли изотопа ^{66}Zn от 0,1% до 0,6%, допускаемое значение относительной расширенной неопределенности аттестованного значения атомной доли изотопа ^{66}Zn (при $k=2$, $P=0,95$) – не более 10%; интервал допускаемых аттестованных значений атомной доли изотопа ^{67}Zn от 0,1% до 0,6%, допускаемое значение относительной расширенной неопределенности аттестованного значения атомной доли изотопа ^{67}Zn (при $k=2$, $P=0,95$) – не более 10%; интервал допускаемых аттестованных значений атомной доли изотопа ^{68}Zn от 98,0% до 99,0%, допускаемое значение относительной расширенной неопределенности аттестованного значения атомной доли изотопа ^{68}Zn (при $k=2$, $P=0,95$) – не более 0,1%; интервал допускаемых аттестованных значений атомной доли

изотопа ^{70}Zn от 0,01% до 0,05%, допускаемое значение относительной расширенной неопределенности аттестованного значения атомной доли изотопа ^{70}Zn (при $k=2$, $P=0,95$) – не более 20%.

В качестве стандартных образцов природного изотопного состава использованы СО состава растворов, представляющих собой растворы чистых металлов в минеральных кислотах:

– ГСО 10942–2017 стандартный образец состава раствора меди (Cu-1000), интервал допускаемых аттестованных значений массовой доли от 800 до 1200 мг/кг, границы допускаемых значений относительной погрешности аттестованного значения массовой доли ($P=0,95$) не более $\pm 0,5\%$, допускаемое значение относительной расширенной неопределенности аттестованного значения массовой доли (при $k=2$, $P=0,95$) – не более 0,7%;

– ГСО 11243–2018 стандартный образец состава раствора цинка (Zn-1000), интервал допускаемых аттестованных значений массовой доли от 800 до 1200 мг/кг, границы допускаемых значений относительной погрешности аттестованного значения массовой доли ($P=0,95$) не более $\pm 0,5\%$, допускаемое значение относительной расширенной неопределенности аттестованного значения массовой доли (при $k=2$, $P=0,95$) – не более 0,7%.

Объект исследований

Объектом исследований являлась лиофилизированная сыворотка крови человека производства АО «Вектор-Бест», лиофилизированная сыворотка крови плодов коровы производства ООО «Биолот», восстановленные лиофилизированные сыворотки крови человека и плодов коровы.

Результаты и обсуждение

Выбор оптимальных методических решений

Выбор условий пробоподготовки

Лиюфилизированная сыворотка крови человека и животных обычно легко растворяется в воде, однако при растворении водой существует риск неполного извлечения определяемых элементов. Для выбора растворителя были проведены предварительные измерения массовой доли меди и цинка в лиофилизированной сыворотке крови человека, растворенной двумя способами. Первый способ (кислотное разложение) – навеску лиофилизированной сыворотки крови массой 0,3 г помещали в полиэтиленовую пробирку, добавляли 5 см³ предварительно очищенной концентрированной азотной кислоты, выдерживали в течение 1 часа, затем помещали пробирку с раствором в сушильный

шкаф при температуре 80 °С и выдерживали 1 час, после этого пробирку охлаждали и доводили массу раствора в пробирке до 50 г 1 %-ным раствором азотной кислоты. Для измерений полученный раствор разбавляли еще в 5 раз раствором азотной кислоты с массовой долей 1 %. Второй способ (растворение в воде) – навеску лиофилизированной сыворотки крови массой 0,3 г помещали в полиэтиленовую пробирку, добавляли 5 см³ деионизованной воды, небольшими круговыми движениями растворяли навеску в течение 30 мин., конец растворения фиксировали визуально, после этого доводили массу раствора в пробирке до 50 г раствором азотной кислоты с массовой долей 1 %. Для измерений полученный раствор разбавляли еще в 5 раз раствором азотной кислоты с массовой долей 1 %.

В полученных растворах определяли массовую долю меди и цинка методом масс-спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой в режиме динамической реакционной ячейки (DRC). Для измерений применяли метод добавок. В качестве добавок вводили растворы стандартных образцов состава растворов меди (ГСО 10942–2017) и цинка (ГСО 11243–2018).

В табл. 1 приведены результаты измерений массовой доли меди и цинка по самым распространенным в природе изотопам для проб лиофилизированной сыворотки крови, подготовленной двумя способами.

Как видно из представленных в табл. 1 результатов, оптимальным методом пробоподготовки лиофилизированной сыворотки крови является кислотное разложение (первый способ), тогда как второй способ приводит к занижению результатов измерений массовой доли меди и цинка по сравнению с первым способом.

Предварительный масс-спектрометрический анализ методом Total Quant показал, что основными матричными элементами сыворотки крови являются натрий, магний, фосфор, сера, калий. В табл. 2 представлены полученные результаты измерений массовых долей элементов в лиофилизированных сыворотках крови человека и плодов коровы методом Total Quant.

Матричные элементы лиофилизированной сыворотки крови потенциально могут образовывать полиатомные ионы, совпадающие по отношению m/z с изотопами исследуемых элементов. В табл. 3 приведены возможные полиатомные ионы, образующиеся из матричных элементов лиофилизированной сыворотки крови.

Таблица 1. Результаты измерений массовой доли меди и цинка в пробах лиофилизированной сыворотки крови, подготовленной разными способами: кислотным разложением и растворением в воде

Table 1. The measurement results of the mass fraction of copper and zinc in samples of lyophilized blood serum prepared in different ways: acid digestion and dissolution in water

Элемент, масса изотопа, по которому измерена массовая доля	Массовая доля элемента, мг/кг	
	Кислотное разложение	Растворение в воде
⁶³ Cu	9,44	8,32
⁶⁴ Zn	9,64	8,15

Таблица 2. Результаты измерений массовой доли элементов в лиофилизированных сыворотках крови человека и плодов коровы, полученные методом Total Quant

Table 2. The measurement results of the mass fraction of elements in lyophilized human and fetal bovine blood sera obtained by the Total Quant method

Элемент	Массовая доля элементов, мг/кг		Оптимальный коэффициент разбавления пробы лиофилизированной сыворотки крови
	Лиофилизированная сыворотка крови человека	Лиофилизированная сыворотка крови плодов коровы	
Na	24246	43839	800
Mg	162	426	700
P	672	1063	700
S	350	421	40
K	1050	6324	–
Ca	806	2244	–

Таблица 3. Возможные полиатомные ионы, образующиеся из матричных элементов лиофилизированной сыворотки крови
Table 3. Possible polyatomic ions formed from matrix elements of lyophilized blood serum

Образование полиатомного иона	Исследуемый изотоп
$^{23}\text{Na} + ^{40}\text{Ar} \rightarrow ^{23}\text{Na}^{40}\text{Ar}^+$ $^{31}\text{P} + ^{16}\text{O}^{16}\text{O} \rightarrow ^{31}\text{P}^{16}\text{O}^{16}\text{O}^+$	^{63}Cu
$^{25}\text{Mg} + ^{40}\text{Ar} \rightarrow ^{25}\text{Mg}^{40}\text{Ar}^+$	^{65}Cu
$^{24}\text{Mg} + ^{40}\text{Ar} \rightarrow ^{24}\text{Mg}^{40}\text{Ar}^+$ $^{32}\text{S} + ^{16}\text{O}^{16}\text{O} \rightarrow ^{32}\text{S}^{16}\text{O}^{16}\text{O}^+$	^{64}Zn
$^{26}\text{Mg} + ^{40}\text{Ar} \rightarrow ^{26}\text{Mg}^{40}\text{Ar}^+$	^{66}Zn

Для оценки влияния возможных интерференций и матричных эффектов на результаты измерений содержания меди и цинка были приготовлены модельные растворы, аналогичные по своему составу растворам анализируемых образцов лиофилизированных сывороток крови: массовая доля меди и цинка составляла 9 мкг/кг, массовая доля матричных элементов варьировалась в диапазонах: натрий от 0 до 150 мг/кг, магний от 0 до 1 мг/кг, сера от 0 до 50 мг/кг, фосфор от 0 до 2 мг/кг. В качестве фона использовали 1 %-ный раствор азотной кислоты. Массовая доля элементов в приготовленных модельных растворах приведена в табл. 4.

Измерения массовой доли меди и цинка в модельных растворах проведены методом линейной градуировки в различных режимах измерений масс-спектрометра с индуктивно-связанной плазмой: стандартном режиме, режиме динамической реакционной ячейки (DRC), режиме столкновительной ячейки (KED).

На рис. 1 и 2 представлены зависимости измеренного значения массовой доли меди по изотопу ^{63}Cu от массовой

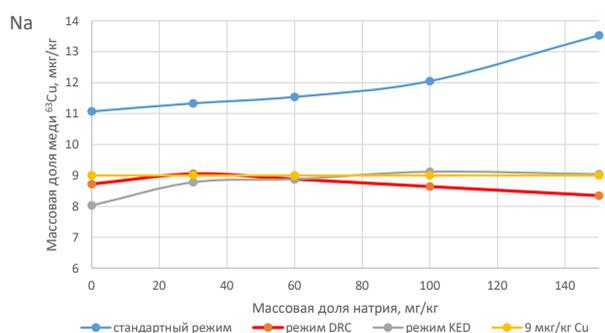


Рис. 1. Результаты измерений массовой доли меди по изотопу ^{63}Cu в зависимости от массовой доли матричного элемента натрия

Fig. 1. The measurement results of the mass fraction of copper by the ^{63}Cu isotope depending on the mass fraction of the matrix element sodium

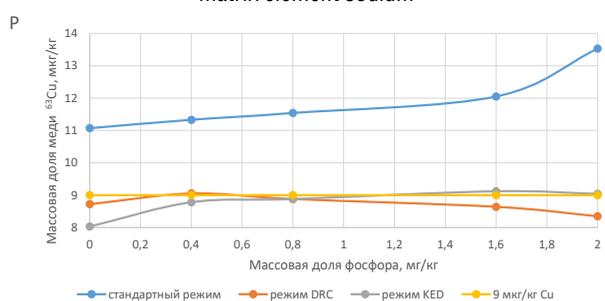


Рис. 2. Результаты измерений массовой доли меди по изотопу ^{63}Cu в зависимости от массовой доли матричного элемента фосфора

Fig. 2. The measurement results of the mass fraction of copper by the ^{63}Cu isotope depending on the mass fraction of the matrix element phosphorus

доли матричных элементов натрия и фосфора соответственно, полученные в разных режимах измерений.

Из рис. 1 и 2 видно, что при увеличении массовой доли матричных элементов натрия и фосфора массовая доля меди по изотопу ^{63}Cu растет в стандартном

Таблица 4. Массовая доля элементов в приготовленных модельных растворах

Table 4. The mass fraction of elements in prepared model solutions

Номер модельного раствора	Массовая доля элемента, мкг/кг					
	Cu	Zn	Na	Mg	S	P
раствор 1	9	9	0	0	0	0
раствор 2	9	9	30 000	200	10 000	400
раствор 3	9	9	60 000	400	20 000	800
раствор 4	9	9	120 000	800	40 000	1600
раствор 5	9	9	150 000	1000	50 000	2000

режиме измерений, что связано с образованием полиатомных ионов, приведенных в табл. 3. На результаты измерений, полученные в режимах DRC и KED, увеличение массовой доли матричных элементов натрия и фосфора не оказывает влияние.

На рис. 3 представлены результаты исследования влияния увеличения массовой доли матричного элемента магния на результаты измерений массовой доли меди по изотопу ^{65}Cu .

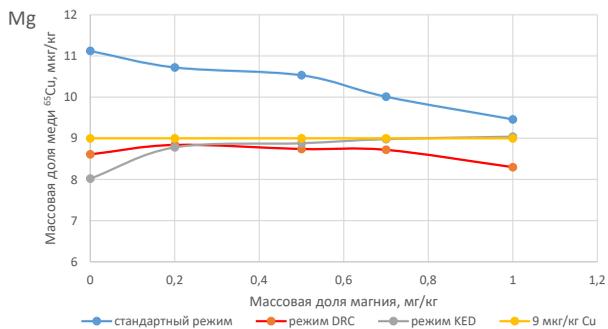


Рис. 3. Результаты измерений массовой доли меди по изотопу ^{65}Cu в зависимости от массовой доли матричного элемента магния

Fig. 3. The measurement results of the mass fraction of copper by the ^{65}Cu isotope depending on the mass fraction of the matrix element magnesium

Как оказалось, при увеличении массовой доли магния в модельном растворе от 0 до 1 мг/кг измеряемая массовая доля меди по изотопу ^{65}Cu снижается в стандартном режиме, в режимах DRC и KED количество магния не оказывает значительного влияния на массовую долю меди по изотопу ^{65}Cu . Таким образом, в стандартном режиме наблюдается матричный эффект, заключающийся в подавлении сигнала изотопа определяемого элемента, в данном случае ^{65}Cu , и как следствие – снижение результатов измерений массовой доли меди по изотопу ^{65}Cu при увеличении массовой доли матричного элемента магния.

На рис. 4 и 5 представлены результаты исследования влияния увеличения массовой доли матричного элемента магния на результаты измерений массовой доли цинка по изотопам ^{64}Zn , ^{66}Zn в различных режимах измерений.

Режим DRC устраняет спектральные наложения на массы ^{64}Zn , ^{66}Zn и снижает матричный эффект. Увеличение массовой доли магния в модельном растворе от 0 до 1 мг/кг не является значимым при измерении массовой доли цинка по изотопам ^{64}Zn , ^{66}Zn при проведении измерений в режиме в DRC.

На рис. 6 представлена зависимость массовой доли цинка по изотопу ^{64}Zn от массовой доли матричного элемента серы в различных режимах измерений.

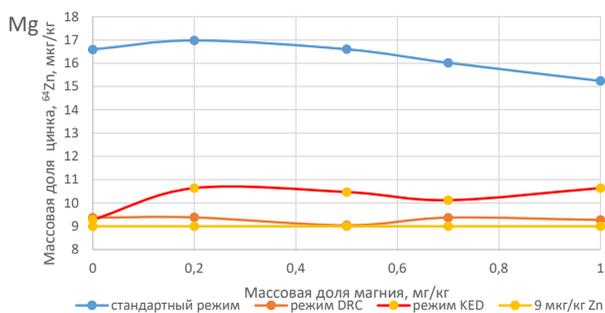


Рис. 4. Результаты измерений массовой доли цинка по изотопу ^{64}Zn в зависимости от массовой доли матричного элемента магния

Fig. 4. The measurement results of the mass fraction of zinc by the ^{64}Zn isotope depending on the mass fraction of the matrix element magnesium

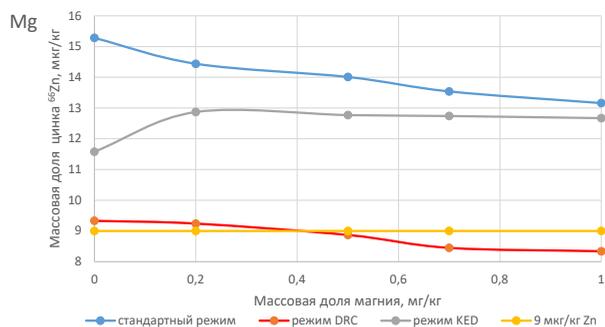


Рис. 5. Результаты измерений массовой доли цинка по изотопу ^{66}Zn в зависимости от массовой доли матричного элемента магния

Fig. 5. The measurement results of the mass fraction of zinc by the ^{66}Zn isotope depending on the mass fraction of the matrix element magnesium

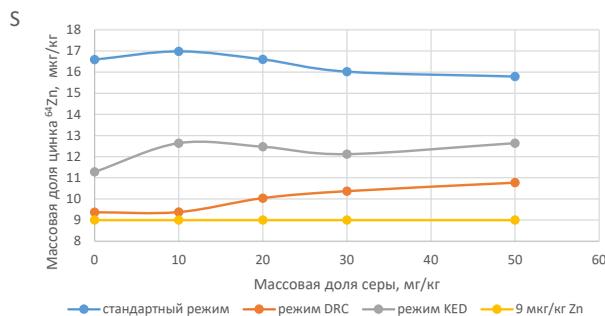


Рис. 6. Результаты измерений массовой доли цинка по изотопу ^{64}Zn в зависимости от массовой доли матричного элемента серы

Fig. 6. The measurement results of the mass fraction of zinc by the ^{64}Zn isotope depending on the mass fraction of the matrix element sulfur

Режим DRC устраняет спектральные наложения на изотоп ^{64}Zn при массовой доле серы менее 20 мг/кг. При увеличении массовой доли серы свыше 20 мг/кг

наблюдается рост массовой доли цинка по изотопу ^{64}Zn и режим DRC перестает быть эффективным средством устранения спектрального наложения. Таким образом, массовая доля матричного элемента серы в измеряемом растворе не должна превышать 20 мг/кг. Коэффициент разбавления исходной пробы лиофилизированной сыворотки крови должен быть подобран таким образом, чтобы не спровоцировать возможные спектральные наложения и матричные эффекты, исказив результаты измерений изотопных отношений для метода ИР-МС-ИСП.

Исходя из проведенных исследований спектральных наложений и матричных эффектов выявлены оптимальные коэффициенты разбавления исходной пробы лиофилизированной сыворотки крови (табл. 2).

В результате проведенного исследования определены следующие оптимальные условия пробоподготовки:

1. Навеска лиофилизированной сыворотки крови человека растворяется в предварительно очищенной концентрированной азотной кислоте, выдерживается не менее 1 часа в сушильном шкафу при температуре 80 °С до прекращения выделения паров оксида азота. После этого готовятся рабочие растворы для измерений в 1 %-ном растворе азотной кислоты.

2. Восстановленная лиофилизированная сыворотка крови готовится растворением 0,6 г лиофилизированной сыворотки крови в 5,0 см³ деионизованной воды с последующим перемешиванием до образования однородной суспензии, далее отбираются аликвоты и готовятся рабочие растворы в 1 %-ном растворе азотной кислоты.

Исследования влияния матричных элементов на аналиты в различных режимах работы масс-спектрометра показали, что оптимальным режимом измерений растворов проб сыворотки крови является режим DRC. Режим DRC нивелирует возможные наложения, а также достаточно чувствителен при низких содержаниях определяемых элементов. Матричный эффект снижается за счет разбавления пробы не менее чем в 800 раз.

Для проведения измерений были приготовлены следующие растворы:

- 1) раствор пробы в 1 %-ном растворе азотной кислоты, коэффициент разбавления пробы не менее 800;

- 2) раствор пробы с добавкой: массовая доля определяемого элемента в растворе добавки от $6,0 \cdot 10^{-7}$ до $3,0 \cdot 10^{-5}$ % и масса вносимой добавки подбиралась в зависимости от массовой доли (молярной концентрации) определяемого элемента в пробе, размер добавки рассчитан из основного уравнения измерений метода изотопного разбавления (1) таким образом, чтобы полученные изотопные отношения $^{65}\text{Cu}/^{63}\text{Cu}$ и $^{68}\text{Zn}/^{64}\text{Zn}$ были близки к 1;

- 3) раствор холостой пробы, представляющий собой раствор реактивов в тех же количествах, что и при приготовлении растворов проб;

- 4) раствор холостой пробы с добавкой стандартных образцов изотопного состава растворов меди и цинка (ГСО 11931–2022, ГСО 11933–2022).

Для приготовления всех растворов применяли весовой метод.

Выбор и оптимизация масс-спектрометрических условий анализа в режиме DRC

Параметрами для выбора оптимальных условий проведения измерений на масс-спектрометре в выбранном режиме DRC являлись предел обнаружения меди и цинка, относительное среднее квадратическое отклонение (СКО) измерений изотопных отношений $^{65}\text{Cu}/^{63}\text{Cu}$, $^{66}\text{Zn}/^{64}\text{Zn}$, $^{67}\text{Zn}/^{64}\text{Zn}$, $^{68}\text{Zn}/^{64}\text{Zn}$, $^{70}\text{Zn}/^{64}\text{Zn}$, а также максимальное значение интенсивности исследуемых изотопов ^{63}Cu , ^{65}Cu , ^{64}Zn , ^{66}Zn , ^{67}Zn , ^{68}Zn , ^{70}Zn в модельных растворах и исследуемых растворах лиофилизированной сыворотки крови. Исследованы следующие параметры, влияющие на процесс измерений в режиме DRC: расход реакционного газа, высокочастотное напряжение, приложенное к квадруполю ячейки (RPq), скорость потока аргона через распылитель.

В качестве реакционного газа для работы масс-спектрометра в режиме DRC использовался аммиак. Для определения оптимального расхода аммиака определены пределы обнаружения меди и цинка по результатам измерений массовой доли меди и цинка по изотопам ^{63}Cu , ^{65}Cu , ^{64}Zn , ^{66}Zn , ^{67}Zn , ^{68}Zn , ^{70}Zn в 1 %-ном растворе азотной кислоты методом линейной градуировки. В ходе эксперимента варьировали расход аммиака в диапазоне от 0,1 до 1 см³/мин. Пределы обнаружения меди и цинка определены по всем изотопам при различном расходе аммиака по критерию 3σ. Полученные результаты представлены на рис. 7, 8.

Также были проведены измерения изотопных отношений $^{65}\text{Cu}/^{63}\text{Cu}$, $^{66}\text{Zn}/^{64}\text{Zn}$, $^{67}\text{Zn}/^{64}\text{Zn}$, $^{68}\text{Zn}/^{64}\text{Zn}$, $^{70}\text{Zn}/^{64}\text{Zn}$ в рабочем растворе пробы лиофилизированной сыворотки крови при различном расходе аммиака. На рис. 9 представлена зависимость относительного СКО измерений изотопных отношений от расхода аммиака в реакционной ячейке.

Оптимальным значением расхода аммиака было определено 0,45 см³/мин., так как при таком значении наблюдаются наименьшие пределы обнаружения меди и цинка по всем изотопам и наименьшее значение относительного СКО измерений изотопных отношений $^{65}\text{Cu}/^{63}\text{Cu}$, $^{66}\text{Zn}/^{64}\text{Zn}$, $^{67}\text{Zn}/^{64}\text{Zn}$, $^{68}\text{Zn}/^{64}\text{Zn}$, $^{70}\text{Zn}/^{64}\text{Zn}$.

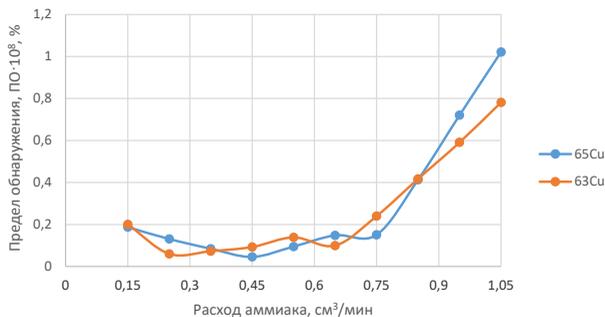


Рис. 7. Зависимость пределов обнаружения меди по изотопам ^{63}Cu , ^{65}Cu в зависимости от расхода аммиака в реакционной ячейке

Fig. 7. The dependence of detection limits of copper by ^{63}Cu and ^{65}Cu isotopes depending on the ammonia consumption in the reaction cell

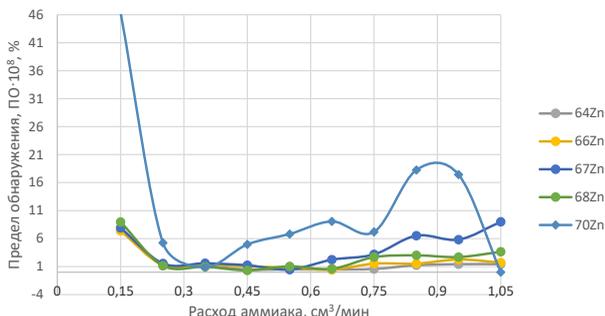


Рис. 8. Зависимость пределов обнаружения цинка по изотопам ^{64}Zn , ^{66}Zn , ^{67}Zn , ^{68}Zn , ^{70}Zn в зависимости от расхода аммиака в реакционной ячейке

Fig. 8. The dependence of the detection limits of zinc by ^{64}Zn , ^{66}Zn , ^{67}Zn , ^{68}Zn , ^{70}Zn isotopes depending on the ammonia consumption in the reaction cell

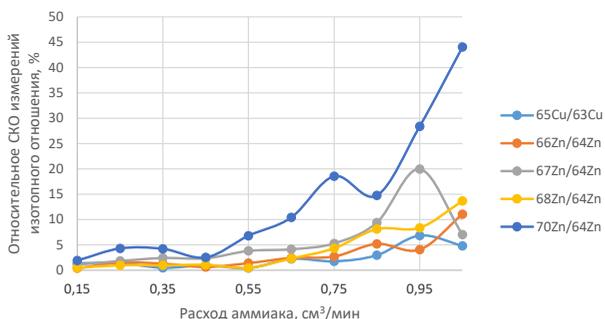


Рис. 9. Зависимость относительного СКО измерений изотопных отношений от расхода аммиака в реакционной ячейке

Fig. 9. The dependence of the relative mean squared error of the measurements of isotope ratios on the ammonia consumption in the reaction cell

Для определения оптимального значения высоко-частотного напряжения, приложенного к квадруполю ячейки (RPq), проводили измерение интенсивностей сигналов изотопов ^{63}Cu , ^{65}Cu , ^{64}Zn , ^{66}Zn , ^{67}Zn , ^{68}Zn , ^{70}Zn в рабочем растворе пробы лиофилизированной сыворотки крови. Величину RPq варьировали от 0,1 до 0,9 В. Зависимость интенсивности сигналов изотопов ^{63}Cu , ^{65}Cu , ^{64}Zn , ^{66}Zn , ^{67}Zn , ^{68}Zn , ^{70}Zn от величины RPq представлена на рис. 10.

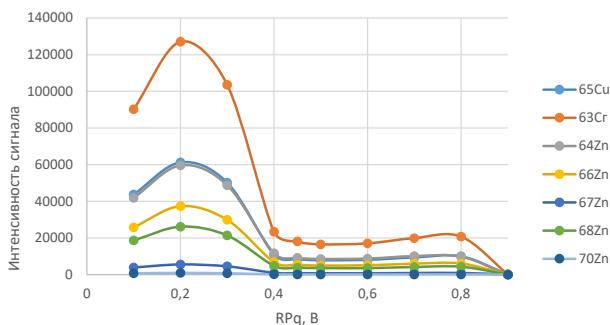


Рис. 10. Зависимость интенсивности сигналов изотопов ^{63}Cu , ^{65}Cu , ^{64}Zn , ^{66}Zn , ^{67}Zn , ^{68}Zn , ^{70}Zn от величины RPq

Fig. 10. The dependence of signal intensity of ^{63}Cu , ^{65}Cu , ^{64}Zn , ^{66}Zn , ^{67}Zn , ^{68}Zn , ^{70}Zn isotopes on the value of RPq

Также были проведены измерения изотопных отношений $^{65}\text{Cu}/^{63}\text{Cu}$, $^{66}\text{Zn}/^{64}\text{Zn}$, $^{67}\text{Zn}/^{64}\text{Zn}$, $^{68}\text{Zn}/^{64}\text{Zn}$, $^{70}\text{Zn}/^{64}\text{Zn}$ в рабочем растворе пробы лиофилизированной сыворотки крови при различной величине RPq. Зависимость относительного СКО измерений изотопных отношений от величины RPq представлена на рис. 11.

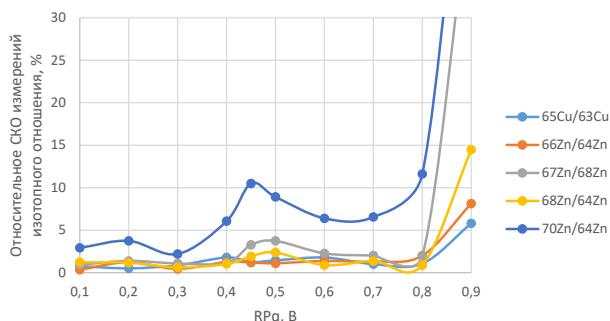


Рис. 11. Зависимость относительного СКО измерений изотопных отношений $^{65}\text{Cu}/^{63}\text{Cu}$, $^{66}\text{Zn}/^{64}\text{Zn}$, $^{67}\text{Zn}/^{64}\text{Zn}$, $^{68}\text{Zn}/^{64}\text{Zn}$, $^{70}\text{Zn}/^{64}\text{Zn}$ от величины RPq

Fig. 11. The dependence of the relative mean squared error of measurements of the $^{65}\text{Cu}/^{63}\text{Cu}$, $^{66}\text{Zn}/^{64}\text{Zn}$, $^{67}\text{Zn}/^{64}\text{Zn}$, $^{68}\text{Zn}/^{64}\text{Zn}$, $^{70}\text{Zn}/^{64}\text{Zn}$ isotope ratios on the value of RPq

Максимальное значение интенсивности сигналов изотопов ^{63}Cu , ^{65}Cu , ^{64}Zn , ^{66}Zn , ^{67}Zn , ^{68}Zn , ^{70}Zn наблюдается при RPq=0,2 В. Однако минимальное относительное

СКО измерений изотопных отношений $^{65}\text{Cu}/^{63}\text{Cu}$, $^{66}\text{Zn}/^{64}\text{Zn}$, $^{67}\text{Zn}/^{64}\text{Zn}$, $^{68}\text{Zn}/^{64}\text{Zn}$, $^{70}\text{Zn}/^{64}\text{Zn}$ наблюдается при $\text{RPq}=0,3$ В, и при этом значении $\text{RPq}=0,3$ В величина интенсивности выходного сигнала уменьшается незначительно по сравнению с $\text{RPq}=0,2$ В. Для метода изотопного разбавления определяющим фактором при выборе оптимального значения величины RPq является минимальное значение относительного СКО измерений изотопных отношений. Таким образом, оптимальным значением величины RPq было определено 0,3 В.

Для исследования влияния скорости потока аргона через распылитель варьировали скорость потока аргона от 0,6 до 1,0 $\text{дм}^3/\text{мин}$. и проводили измерения интенсивности сигналов изотопов ^{63}Cu , ^{65}Cu , ^{64}Zn , ^{66}Zn , ^{67}Zn , ^{68}Zn , ^{70}Zn в рабочем растворе пробы лиофилизированной сыворотки крови. Полученные результаты представлены на рис. 12.

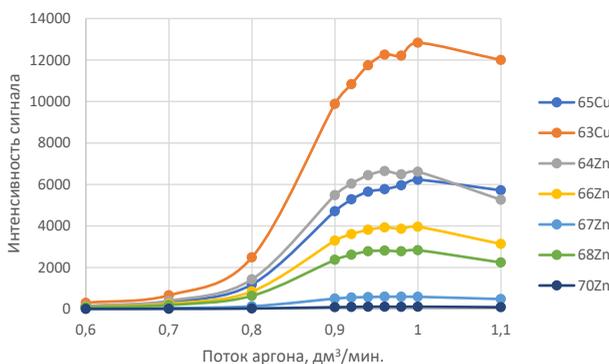


Рис. 12. Зависимость интенсивности сигнала изотопов ^{63}Cu , ^{65}Cu , ^{64}Zn , ^{66}Zn , ^{67}Zn , ^{68}Zn , ^{70}Zn от потока аргона через распылитель

Fig. 12. The dependence of signal intensity of ^{63}Cu , ^{65}Cu , ^{64}Zn , ^{66}Zn , ^{67}Zn , ^{68}Zn , ^{70}Zn isotopes on argon flow through the nebulizer

При различном потоке аргона также проведены измерения изотопных отношений $^{65}\text{Cu}/^{63}\text{Cu}$, $^{66}\text{Zn}/^{64}\text{Zn}$, $^{67}\text{Zn}/^{64}\text{Zn}$, $^{68}\text{Zn}/^{64}\text{Zn}$, $^{70}\text{Zn}/^{64}\text{Zn}$ в рабочем растворе пробы лиофилизированной сыворотки крови. Результаты представлены на рис. 13.

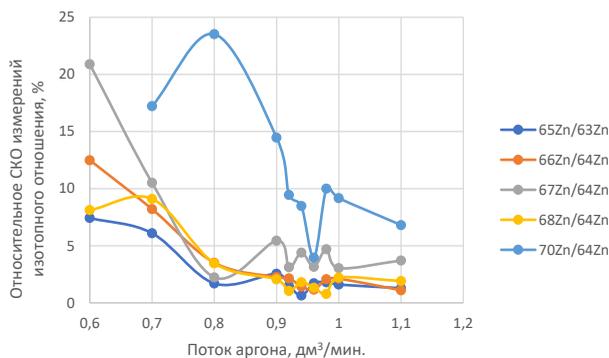


Рис. 13. Зависимость относительного СКО измерений изотопных отношений $^{65}\text{Cu}/^{63}\text{Cu}$, $^{66}\text{Zn}/^{64}\text{Zn}$, $^{67}\text{Zn}/^{64}\text{Zn}$, $^{68}\text{Zn}/^{64}\text{Zn}$, $^{70}\text{Zn}/^{64}\text{Zn}$ от потока аргона через распылитель

Fig. 13. The dependence of relative mean squared error of measurements of $^{65}\text{Cu}/^{63}\text{Cu}$, $^{66}\text{Zn}/^{64}\text{Zn}$, $^{67}\text{Zn}/^{64}\text{Zn}$, $^{68}\text{Zn}/^{64}\text{Zn}$, $^{70}\text{Zn}/^{64}\text{Zn}$ isotope ratios on argon flow through the nebulizer

Как видно из представленных на рис. 7 и 8 данных, оптимальным значением скорости потока аргона является (0,96–0,98) $\text{дм}^3/\text{мин}$. При этом значении наблюдается максимальная интенсивность сигнала от изотопов ^{63}Cu , ^{65}Cu , ^{64}Zn , ^{66}Zn , ^{67}Zn , ^{68}Zn , ^{70}Zn и минимальное значение относительного СКО измерений изотопных отношений $^{65}\text{Cu}/^{63}\text{Cu}$, $^{66}\text{Zn}/^{64}\text{Zn}$, $^{67}\text{Zn}/^{64}\text{Zn}$, $^{68}\text{Zn}/^{64}\text{Zn}$, $^{70}\text{Zn}/^{64}\text{Zn}$.

Установленные оптимальные значения параметров масс-спектрометрических измерений массовой доли меди и цинка с применением DRC ячейки в лиофилизированной сыворотке крови представлены в табл. 5.

Таблица 5. Параметры измерений масс-спектрометра

Table 5. The measurement parameters of the mass spectrometer

Наименование параметра	Значение параметра
Мощность плазмы, Вт	1350
Скорость потока аргона через внешнюю трубку горелки, $\text{дм}^3/\text{мин}$	16
Скорость потока аргона через распылитель, $\text{дм}^3/\text{мин}$	от 0,96 до 0,98
Высокочастотное напряжение, приложенное к квадруполю ячейки (RPq), В	0,3
Разрешение, а. е. м.	от 0,7 до 0,8
Распылительная камера	Циклонная камера
Скорость потока аммиака в реакционную ячейку, $\text{см}^3/\text{мин}$	0,45

Для параметров: мощность плазмы, скорость потока аргона через внешнюю трубку горелки, в качестве оптимальных были приняты те значения, которые установлены производителем масс-спектрометра.

Коррекция эффекта дискриминации масс

Эффект дискриминации масс заключается в понижении чувствительности измерений при переходе от более тяжелых изотопов к более легким и выражается в смещении измеряемого изотопного отношения относительно его действительного значения. Кроме эффекта дискриминации масс смещение измеряемых изотопных отношений зависит от настройки масс-спектрометра [34, 35].

Для коррекции эффекта дискриминации масс использованы растворы:

1. Раствор стандартных образцов состава растворов меди (ГСО 10942–2017) и цинка (ГСО 11243–2018) с природным изотопным составом с массовой долей меди и цинка от $6,0 \cdot 10^{-7}$ до $3,0 \cdot 10^{-5} \%$. Изотопные отношения меди и цинка рассчитаны по данным природного изотопного состава элементов ИЮПАК [32] по выражению

$$R_{i\text{станд}} = \frac{A_i}{A_{\text{реф}}}, \quad (2)$$

где A_i – значение атомной доли i -го изотопа, указанные в данных ИЮПАК [32];

$A_{\text{реф}}$ – значение атомной доли референтного изотопа.

2. Растворы стандартных образцов состава растворов меди и цинка с эквимоллярным изотопным составом, представляющие собой смесь растворов стандартных образцов состава растворов меди и цинка с природным изотопным составом (ГСО 10942–2017, ГСО 11243–2018) и стандартных образцов изотопного состава растворов меди и цинка (ГСО 11931–2022, ГСО 11933–2022) (далее – смесь СО); количество смешиваемых растворов стандартных образцов рассчитано из основного уравнения измерения метода изотопного разбавления таким образом, чтобы полученные изотопные отношения для пар изотопов $^{65}\text{Cu}/^{63}\text{Cu}$ и $^{68}\text{Zn}/^{64}\text{Zn}$ были близки к 1 в полученной смеси.

3. Раствор стандартных образцов изотопного состава растворов меди ГСО 11931–2022 и цинка ГСО 11933–2022 с массовой долей меди и цинка от $6,0 \cdot 10^{-7}$ до $3,0 \cdot 10^{-5} \%$. Изотопные отношения меди и цинка рассчитаны по данным, приведенным в паспортах на СО, по выражению, аналогичному (2).

Корректирующие коэффициенты были установлены при проведении измерений приготовленных растворов и рассчитаны по формуле

$$K_i = \frac{R_{i\text{станд}}}{R_{i\text{изм}}} + K_{\text{bias}}, \quad (3)$$

где $R_{i\text{станд}}$ – действительное значение i -го изотопного отношения, рассчитанное по выражению (2), для смеси СО $R_{i\text{станд}}$ рассчитано по основному уравнению измерений метода ИР-МС-ИСП (1);

$R_{i\text{изм}}$ – измеренное значение i -го изотопного отношения;

K_{bias} – коэффициенты, связанные с поправкой на оптимизацию параметров работы масс-спектрометра (в расчетах принимали $K_{\text{bias}} = 0$ в связи с проведением оптимизации параметров работы масс-спектрометра).

Полученные значения коэффициентов коррекции из результатов измерений раствора стандартных образцов природного изотопного состава в дальнейшем применяли к измеренным значениям изотопных отношений в пробах. Значения коэффициента коррекции, полученного из результатов измерений смеси СО, применяли для коррекции смещения изотопных отношений, измеренных в пробах с добавкой. Значения коэффициента коррекции, полученного из результатов измерений раствора стандартных образцов изотопного состава, применяли для коррекции смещения изотопных отношений в холостой пробе с добавкой.

Проведение измерений

Общая схема проведения измерений методом изотопного разбавления представлена на рис. 14.

Для коррекции эффекта дискриминации масс последовательность измерений приготовленных растворов была построена следующим образом:

- 1) до и после измерений изотопных отношений в пробе, холостой пробе измеряли изотопные отношения в растворе стандартных образцов природного состава;
- 2) до и после измерений изотопных отношений в пробе с добавкой измеряли изотопные отношения в растворе смеси СО;
- 3) до и после измерений изотопных отношений в холостой пробе с добавкой измеряли изотопные отношения в растворе добавки.

Между пробами и растворами промывали систему ввода 1 %-ным раствором азотной кислоты.

Последовательность измерений начинали с измерений изотопных отношений в растворах природного изотопного состава (раствор пробы, холостой пробы, раствор природного изотопного состава), затем измеряли изотопные отношения в эквимоллярных смесях (проба с добавкой, раствор эквимоллярного изотопного состава), далее в растворах с измененным (обогащенным)

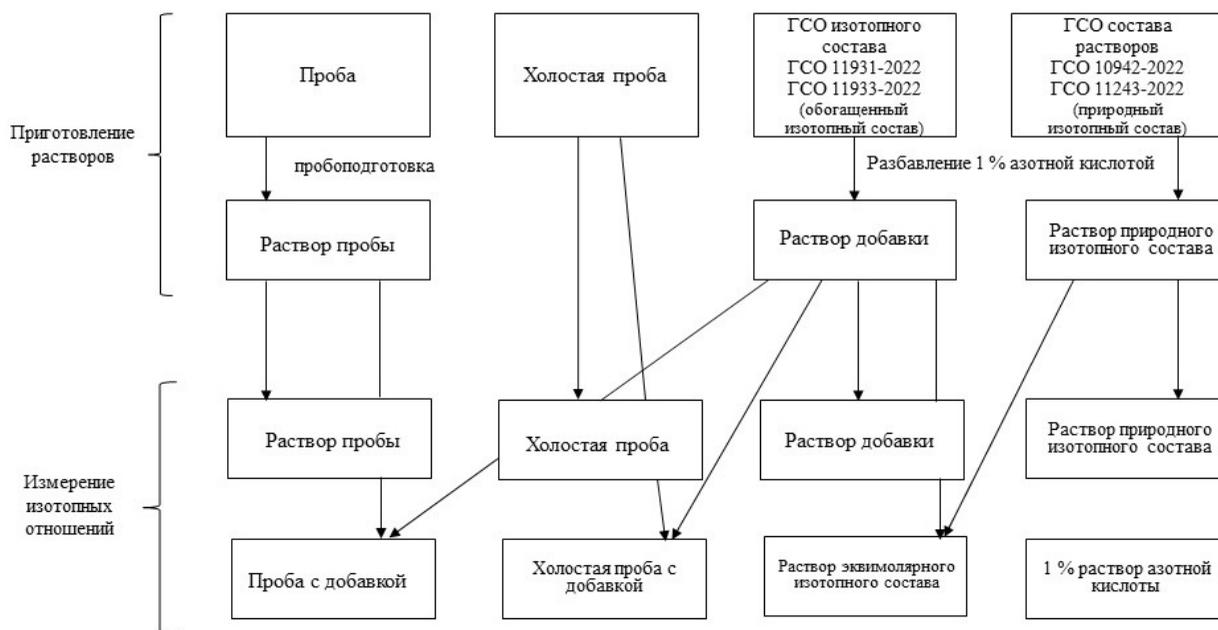


Рис. 14. Алгоритм процедуры измерений массовой доли и молярной концентрации меди и цинка в биологических материалах (матрицах)

Fig. 14. An algorithm for measuring the mass fraction and molar concentration of copper and zinc in biological materials (matrices)

изотопным составом (холостая проба с добавкой, раствор добавки).

Расчет массовой доли меди и цинка в лиофилизированной сыворотке крови, молярной концентрации меди и цинка в восстановленной сыворотке крови осуществляли с использованием выражения (1).

Оценивание показателей точности

Метрологические характеристики разработанной методики измерений установлены на основе алгоритмов, изложенных в РМГ 61–2010, ГОСТ 34100.3–2017/ISO/IEC Guide 98–3:2008. Для оценки случайной составляющей погрешности (неопределенности измерений, оцененной по типу А) использовали статистические данные, полученные при измерении массовой доли и молярной концентрации меди и цинка в образцах для оценивания (ОО).

Относительная суммарная стандартная неопределенность измерений (u_c) представляет собой сумму относительных стандартных неопределенностей, оцененных по типу А (u_A) и В (u_B)

$$u_c = \sqrt{u_A^2 + u_B^2}. \quad (4)$$

Относительная стандартная неопределенность типа А оценена на основании результатов измерений массовой доли и молярной концентрации меди и цинка в ОО,

полученных в условиях внутрилабораторной прецизионности: в разное время, разными операторами.

Относительная стандартная неопределенность типа В оценена на основании анализа уравнения измерений (1) по формуле

$$u_B = \frac{100}{\bar{X}_i} \cdot \sqrt{\sum_{\varepsilon=1}^m c_{\varepsilon}^2 \cdot u_{\varepsilon}^2}, \quad (5)$$

где c_{ε} – коэффициент чувствительности ε -ой составляющей неопределенности, определяемый из уравнения измерений массовой доли (молярной концентрации) элемента в пробе как частная производная функции по ε -ой составляющей;

u_{ε} – стандартная неопределенность измерений ε -ой величины, входящей в уравнение;

\bar{X}_i – среднее арифметическое значение массовой доли (молярной концентрации) элемента, % (мкмоль/дм³).

Стандартные неопределенности массовой доли элемента ($u(X_{yi})$) в добавке рассчитаны из относительных расширенных неопределенностей аттестованных значений массовых долей, приведенных в паспортах стандартных образцов изотопного состава (ГСО 11931–2022, ГСО 11933–2022)

$$u(X_{yi}) = \frac{U_0 \cdot X_{yi}}{2 \cdot 100}, \quad (6)$$

где U_0 – относительная расширенная неопределенность аттестованного значения массовой доли меди или цинка при $k=2$ и $P=0,95$, %;

X_{yi} – аттестованное значение массовой доли меди или цинка в стандартных образцах изотопного состава растворов, %.

Стандартные неопределенности взвешивания ($u(m)$) рассчитаны из данных, приведенных в сертификатах калибровки применяемых весов.

Молярные массы меди и цинка в пробе и в добавке рассчитаны

$$M = \sum M_{ai} \cdot A_i, \quad (7)$$

где M_{ai} – молярная масса i -го изотопа, приведенная в [32], г/моль;

A_i – атомная доля i -го изотопа, приведенная в [32] для природного изотопного состава или в паспорте стандартных образцов изотопного состава растворов меди и цинка (ГСО 11931–2022, ГСО 11933–2022).

Стандартная неопределенность молярной массы меди и цинка оценена

$$u(M) = \sqrt{\sum_{i=1}^n (A_i \cdot u(M_{ai}))^2 + \sum_{i=1}^n (M_{ai} \cdot u(A_i))^2}, \quad (8)$$

где $u(M_{ai})$ – стандартная неопределенность молярной массы i -го изотопа, полученная из данных [32], г/моль;

$u(A_i)$ – стандартная неопределенность атомной доли i -го изотопа, полученная из паспорта стандартных образцов изотопного состава растворов меди и цинка или [32].

Данные об атомных массах изотопов элементов приведены в [32].

Стандартные неопределенности коэффициентов коррекции дискриминации масс рассчитаны

$$u(K_i) = \sqrt{\left(\frac{1}{R_{\text{иззм}}} \cdot u(R_{\text{станд}})\right)^2 + \frac{\left(-\frac{R_{\text{станд}}}{R_{\text{иззм}}^2} \cdot u(R_{\text{иззм}})\right)^2}{2} + u(K_{\text{bias}})^2}, \quad (9)$$

где $u(R_{\text{станд}})$ – стандартные неопределенности изотопных отношений в стандартном образце состава растворов меди (природный изотопный состав), стандартном образце изотопного состава раствора меди (обогащенный изотопный состав), рассчитанные

$$u(R_{\text{станд}}) = \sqrt{\left(\frac{1}{A_{\text{реф}}} \cdot u(A_i)\right)^2 + \frac{\left(\left(-\frac{A_i}{A_{\text{реф}}^2}\right) \cdot u(A_{\text{реф}})\right)^2}{2}}, \quad (10)$$

где $u(A_i)$ – стандартная неопределенность атомной доли i -го изотопа;

$u(A_{\text{реф}})$ – стандартная неопределенность атомной доли референтного изотопа, для меди – ^{63}Cu , для цинка – ^{64}Zn ;

$u(R_{\text{иззм}})$ – стандартные неопределенности измеренных изотопных отношений, представляющее собой стандартное отклонение среднего арифметического результатов измерений изотопного отношения

$$u(R_{\text{иззм}}) = \sqrt{\frac{\sum_{j=1}^2 (R_{\text{иззм}} - \overline{R_{\text{иззм}}})^2}{n \cdot (n-1)}}, \quad (11)$$

где $u(K_{\text{bias}}) = 0,001$ – стандартная неопределенность поправки на оптимизацию параметров работы масс-спектрометра; $j=2$ – параллельные определения i -го изотопного отношения.

Коэффициент разбавления пробы лиофилизированной сыворотки крови рассчитан в соответствии с процедурой пробоподготовки

$$K = \frac{m_{r,0}}{m_0} \cdot \frac{m_{r,1}}{m_1}, \quad (12)$$

где m_0 – масса навески пробы для приготовления исходного раствора пробы, г;

$m_{r,0}$ – масса исходного раствора пробы, г;

m_1 – масса аликвоты раствора пробы, отобранной для разбавления, г;

$m_{r,1}$ – масса раствора пробы после разбавления, г.

Стандартная неопределенность коэффициента разбавления пробы лиофилизированной сыворотки крови была рассчитана

$$u(K) = \sqrt{\left(\frac{1}{m_0} \cdot \frac{m_{r,1}}{m_1} \cdot u(m_{r,0})\right)^2 + \left(-\frac{m_{r,0}}{m_0^2} \cdot \frac{m_{r,1}}{m_1} \cdot u(m_0)\right)^2 + \frac{\left(\frac{m_{r,0}}{m_0} \cdot \frac{1}{m_1} \cdot u(m_{r,1})\right)^2}{2} + \left(-\frac{m_{r,0}}{m_1^2} \cdot \frac{m_{r,1}}{m_0} \cdot u(m_1)\right)^2}, \quad (13)$$

где $u(m_{r,0})$, $u(m_0)$, $u(m_{r,1})$, $u(m_1)$ – стандартные неопределенности взвешивания навески пробы и раствора пробы, г.

Коэффициент разбавления пробы восстановленной лиофилизированной сыворотки крови рассчитан в соответствии с процедурой пробоподготовки

$$K' = \frac{m_0}{V_0 \cdot M_{sti}} \cdot \frac{m_{r,1}}{m_1} \cdot 10^6, \quad (14)$$

где m_0 – масса аликвоты раствора лиофилизированной сыворотки, отобранной для измерений, г;

V_0 – объем аликвоты восстановленной сыворотки, отобранной для измерений, см³;

m_1 – масса аликвоты раствора, взятая для разбавления, г;

$m_{r,1}$ – масса разбавленного раствора, г;

M_{sti} – молярная масса меди или цинка в восстановленной сыворотке, г/моль.

Стандартная неопределенность коэффициента разбавления пробы восстановленной лиофилизированной сыворотки крови была рассчитана

$$u(K') = 10^6 \cdot \sqrt{\left(\frac{1}{V_0 \cdot M_{sti}} \cdot \frac{m_{r,1}}{m_1} \cdot u(m_0)\right)^2 + \left(\frac{m_0}{V_0^2 \cdot M_{sti}} \cdot \frac{m_{r,1}}{m_1} \cdot u(V_0)\right)^2 + \left(\frac{m_0}{V_0 \cdot M_{sti}} \cdot \frac{1}{m_1} \cdot u(m_{r,1})\right)^2 + \left(\frac{m_{r,1}}{m_1^2} \cdot \frac{m_0}{V_0 \cdot M_{sti}} \cdot u(m_1)\right)^2 + \left(\frac{m_{r,1}}{m_1} \cdot \frac{m_0}{V_0 \cdot M_{sti}^2} \cdot u(M_{sti})\right)^2}, \quad (15)$$

где $u(V_0)$ – стандартные неопределенности измерений объема отобранной аликвоты, см³;

$u(M_{sti})$ – стандартная неопределенность молярной массы i -го элемента в пробе, рассчитанная по данным [32], г/моль.

Массовую долю (молярную концентрацию) элементов в холостой пробе рассчитывали на основании результатов измерений изотопных отношений в холостой пробе, холостой пробе с добавкой, используя основное уравнение измерений метода изотопного разбавления. Оценку неопределенности измерений массовой доли (молярной концентрации) в холостой пробе проводили на основании анализа уравнения измерений в соответствии с ГОСТ 34100.3–2017/ISO/IEC Guide 98–3:2008 [37]. Относительная стандартная неопределенность измерений массовой доли (молярной концентрации) элементов в холостой пробе составила 45% (при $P=0,95$). Расширенная стандартная неопределенность измерений массовой доли (молярной концентрации) меди и цинка рассчитана по формуле

$$U = 2 \cdot u_c. \quad (16)$$

Относительная расширенная неопределенность измерений массовой доли меди и цинка в сыворотке крови рассчитана по формуле

$$U_0 = \frac{U}{X_I} \cdot 100. \quad (17)$$

Типичные бюджеты неопределенности измерений массовой доли меди и цинка в сыворотке крови представлены в табл. 6, 7.

В качестве метрологических характеристик ГПРМИ приняты максимальные из полученных значений, которые представлены в табл. 8.

Подтверждение наивысшей точности

Для подтверждения наивысшей точности разработанной ГПРМИ был проведен сравнительный анализ с аналогичными ГПРМИ иностранных государств,

Таблица 6. Бюджет неопределенности измерений массовой доли меди в сыворотке крови

Table 6. The uncertainty budget for measurements of the mass fraction of copper in blood serum

Источник		Величина	u_c	Единицы величины	c_c	$u_c \cdot c_c$	Вклад, %
Описание	Обозначение						
Повторяемость	\bar{X}_{Cu}	0,000975	$1,8 \cdot 10^{-5}$	%	1,000	$1,76 \cdot 10^{-5}$	27,0%
Массовая доля компонента в добавке	X_{yCu}	$2,12 \cdot 10^{-5}$	$4,1 \cdot 10^{-8}$	%	46,101	$1,90 \cdot 10^{-5}$	2,9%
Масса добавки в пробу	m_{yCu}	1,01105	$1,0 \cdot 10^{-4}$	г	$2,51 \cdot 10^{-6}$	$2,51 \cdot 10^{-10}$	0,0%

Окончание табл. 6
 End of Table 6

Источник		Величина	u_ε	Единицы величины	c_ε	$u_\varepsilon \cdot c_\varepsilon$	Вклад, %
Описание	Обозначение						
Масса пробы	m_x	49,773	0,0001	г	$1,83 \cdot 10^{-9}$	$1,83 \cdot 10^{-13}$	0,0 %
Коррекция дискриминации масс для $R_{y65/63}$	$K_{y65/63}$	2,2492	0,0701	–	$-4,04 \cdot 10^{-8}$	$-2,84 \cdot 10^{-9}$	0,004 %
Измеренное отношение 65/63 в добавке	$R_{y65/63}$	135,104	0,6755	–	$7,20 \cdot 10^{-6}$	$4,86 \cdot 10^{-6}$	7,5 %
Коррекция дискриминации масс для $R_{b65/63}$	$K_{b65/63}$	0,8855	0,0063	–	-0,00202	$-1,27 \cdot 10^{-5}$	19,5 %
Измеренное отношение 65/63 в пробе с добавкой	$R_{b65/63}$	1,1082	0,0055	–	-0,00161	$-8,93 \cdot 10^{-6}$	13,7 %
Коррекция дискриминации масс для $R_{x65/63}$	$K_{x65/63}$	0,9193	0,0053	–	0,00088	$4,69 \cdot 10^{-6}$	7,2 %
Измеренное отношение 65/63 в пробе	$R_{x65/63}$	0,4844	0,0078	–	0,00167	$1,30 \cdot 10^{-5}$	20,0 %
Коррекция дискриминации масс для $R_{y63/63}$ в добавке	$K_{y63/63}$	1,0000	0	–	-0,00098	0	0,0 %
Измеренное отношение 63/63 в добавке	$R_{y63/63}$	1,0000	0	–	-0,00098	0	0,0 %
Коррекция дискриминации масс для $R_{x63/63}$ в пробе	$K_{x63/63}$	1,0000	0	–	0,00098	0	0,0 %
Измеренное отношение 63/63 в пробе	$R_{x63/63}$	1,0000	0	–	0,00098	0	0,0 %
Молярная масса компонента в пробе	M_{SiCu}	63,5460	0,068	г/моль	0,00002	$1,04 \cdot 10^{-6}$	1,6 %
Молярная масса компонента в добавке	M_{yCu}	64,9212	0,011	г/моль	-0,00002	$-1,69 \cdot 10^{-7}$	0,3 %
Массовая доля меди в холостой пробе	X_{bICu}	$5,96 \cdot 10^{-10}$	$2,7 \cdot 10^{-10}$	%	-865,44	$-2,36 \cdot 10^{-7}$	0,4 %
Коэффициент разбавления	K	865,437	0,287	–	-3,79	$-1,04 \cdot 10^{-9}$	0,0 %
Стандартная неопределенность типа А, u_A						$1,76 \cdot 10^{-5}$	
Стандартная неопределенность типа В, u_B						$2,14 \cdot 10^{-5}$	
Суммарная стандартная неопределенность, u_C						$2,77 \cdot 10^{-5}$	
Расширенная неопределенность ($k=2 P=0,95$), U , %						$5,54 \cdot 10^{-5}$	
Относительная расширенная неопределенность ($k=2 P=0,95$), U_0 , %						5,68	

Таблица 7. Бюджет неопределенности измерений массовой доли цинка в сыворотке крови
 Table 7. The uncertainty budget for measurements of the mass fraction of zinc in blood serum

Источник		Величина	u_c	Единицы величины	c_c	$u_c \cdot c_c$	Вклад, %
Описание	Обозначение						
Повторяемость	\bar{X}_{Zn}	0,000998	$1,8 \cdot 10^{-5}$	%	1,000	$1,80 \cdot 10^{-5}$	33,67 %
Массовая доля компонента в добавке	X_{yZn}	$1,89 \cdot 10^{-5}$	$4,3 \cdot 10^{-8}$	%	27,061	$1,15 \cdot 10^{-6}$	2,16 %
Масса добавки в пробу	m_{yZn}	1,0117	$6,0 \cdot 10^{-5}$	г	$5,05 \cdot 10^{-4}$	$3,03 \cdot 10^{-8}$	0,06 %
Масса пробы	m_x	49,773	0,000433	г	$-1,03 \cdot 10^{-5}$	$-4,45 \cdot 10^{-9}$	0,01 %
Коррекция дискриминации масс для $R_{y68/64}$	$K_{y68/64}$	2,1022	0,0403	–	$2,69 \cdot 10^{-6}$	$1,08 \cdot 10^{-7}$	0,20 %
Измеренное отношение 68/64 в добавке	$R_{y68/64}$	126,118	0,6306	–	$4,49 \cdot 10^{-8}$	$2,83 \cdot 10^{-8}$	0,05 %
Коррекция дискриминации масс для $R_{b68/64}$	$K_{b68/64}$	0,80821	0,00521	–	$-9,91 \cdot 10^{-4}$	$-5,17 \cdot 10^{-6}$	9,68 %
Измеренное отношение 68/64 в пробе с добавкой	$R_{b68/64}$	1,2474	0,0062	–	$-6,42 \cdot 10^{-4}$	$-4,01 \cdot 10^{-6}$	7,50 %
Коррекция дискриминации масс для $R_{x68/64}$	$K_{x68/64}$	0,8272	0,0160	–	$3,48 \cdot 10^{-4}$	$5,57 \cdot 10^{-6}$	10,44 %
Измеренное отношение 68/64 в пробе	$R_{x68/64}$	0,4391	0,0022	–	$6,56 \cdot 10^{-4}$	$1,44 \cdot 10^{-6}$	2,70 %
Коррекция дискриминации масс для $R_{y64/64}$ в добавке	$K_{y64/64}$	1,0000	0	–	$2,97 \cdot 10^{-6}$	0	0,00 %
Измеренное отношение 64/64 в добавке	$R_{y64/64}$	1,0000	0	–	$2,97 \cdot 10^{-6}$	0	0,00 %
Коррекция дискриминации масс для $R_{x66/64}$ в добавке	$K_{x66/64}$	1,1427	0,0384	–	$2,26 \cdot 10^{-6}$	$8,68 \cdot 10^{-8}$	0,16 %
Измеренное отношение 66/64 в добавке	$R_{y66/64}$	0,7625	0,0038	–	$3,39 \cdot 10^{-6}$	$1,29 \cdot 10^{-8}$	0,02 %
Коррекция дискриминации масс для $R_{y67/64}$ в добавке	$K_{y67/64}$	0,0093	0,0938	–	$1,24 \cdot 10^{-6}$	$1,16 \cdot 10^{-7}$	0,22 %
Измеренное отношение 67/64 в добавке	$R_{y67/64}$	0,4171	0,0021	–	$2,75 \cdot 10^{-8}$	$5,74 \cdot 10^{-11}$	0,00 %
Коррекция дискриминации масс для $R_{y70/64}$ в добавке	$K_{y70/64}$	0,5585	0,0426	–	$3,28 \cdot 10^{-7}$	$1,40 \cdot 10^{-8}$	0,03 %
Измеренное отношение 70/64 в добавке	$R_{y70/64}$	0,1104	0,0006	–	$1,66 \cdot 10^{-6}$	$9,15 \cdot 10^{-10}$	0,00 %
Коррекция дискриминации масс для $R_{x64/64}$ в пробе	$K_{x64/64}$	1,0000	0	–	$4,91 \cdot 10^{-4}$	0	0,00 %

Окончание табл. 7
End of Table 7

Источник		Величина	u_{ε}	Единицы величины	c_{ε}	$u_{\varepsilon} \cdot c_{\varepsilon}$	Вклад, %
Описание	Обозначение						
Измеренное отношение 64/64 в пробе	$R_{x64/64}$	1,0000	0	–	$4,91 \cdot 10^{-4}$	0	0,00 %
Коррекция дискриминации масс для $R_{x66/64}$ в пробе	$K_{x66/64}$	0,9263	0,0304	–	$2,98 \cdot 10^{-4}$	$9,04 \cdot 10^{-6}$	16,93 %
Измеренное отношение 66/64 в пробе	$R_{x66/64}$	0,6066	0,0030	–	$4,55 \cdot 10^{-4}$	$1,38 \cdot 10^{-6}$	2,58 %
Коррекция дискриминации масс для $R_{x67/64}$ в пробе	$K_{x67/64}$	1,0517	0,0195	–	$4,41 \cdot 10^{-5}$	$8,62 \cdot 10^{-7}$	1,62 %
Измеренное отношение 67/64 в пробе	$R_{x67/64}$	0,0900	0,0004	–	$5,16 \cdot 10^{-4}$	$2,32 \cdot 10^{-7}$	0,43 %
Коррекция дискриминации масс для $R_{x70/64}$ в пробе	$K_{x70/64}$	2,2506	0,1035	–	$4,85 \cdot 10^{-6}$	$5,02 \cdot 10^{-7}$	0,94 %
Измеренное отношение 70/64 в пробе	$R_{x70/64}$	0,0099	0,000049	–	$4,85 \cdot 10^{-6}$	$2,40 \cdot 10^{-10}$	0,00 %
Молярная масса компонента в пробе	M_{stZn}	65,3778	0,460	г/моль	$7,82 \cdot 10^{-6}$	$3,60 \cdot 10^{-6}$	6,74 %
Молярная масса компонента в добавке	M_{yZn}	67,9000	0,021	г/моль	$-7,53 \cdot 10^{-6}$	$-1,61 \cdot 10^{-7}$	0,30 %
Массовая доля цинка в холостой пробе	X_{blZn}	$4,11 \cdot 10^{-9}$	$1,81 \cdot 10^{-9}$	%	$-8,65 \cdot 10^2$	$-1,57 \cdot 10^{-6}$	2,94 %
Коэффициент разбавления	K	865,4370	0,2873		$1,15 \cdot 10^{-6}$	$3,3 \cdot 10^{-7}$	0,62 %
Стандартная неопределенность типа А, u_A						$1,80 \cdot 10^{-5}$	
Стандартная неопределенность типа В, u_B						$1,33 \cdot 10^{-5}$	
Суммарная стандартная неопределенность, u_C						$2,24 \cdot 10^{-5}$	
Расширенная неопределенность ($k=2 P=0,95$), U, %						$4,47 \cdot 10^{-5}$	
Относительная расширенная неопределенность ($k=2 P=0,95$), U_0, %						4,48	

сведения о которых имеются в базе Объединенного комитета по прослеживаемости в лабораторной медицине (JCTLM). Зарубежные методики измерений концентрации меди и цинка в биологических объектах, внесенные в базу JCTLM, разработаны на основе метода нейтронно-активационного анализа, относительная расширенная неопределенность измерений по этим методикам составляет от 2 до 10 %. В табл. 9 представлены сведения о методиках, зарегистрированных в базе JCTLM.

Экспериментальным подтверждением наивысшей точности разработанной ГПРМИ являются результаты проведенных сличений КООМЕТ 849/RU/2021 «Пилотное сличение по определению содержания металлов в сыворотке крови». Обработка результатов сличений проведена в соответствии с документом COOMET R/GM/14:2006 «Рекомендация КООМЕТ. Руководство по оцениванию данных ключевых сличений КООМЕТ» согласно техническому протоколу КООМЕТ 849/RU/21. Проведенные

Таблица 8. Диапазон измерений, значения показателей точности
Table 8. The measurement range, accuracy values

Объект измерений	Наименование измеряемой величины, единица величины	Диапазон измерений	Относительная суммарная стандартная неопределенность, $u_{c,l,0}$, %	Относительная расширенная неопределенность при коэффициенте охвата $k=2$ и доверительной вероятности $P=0,95$, $U_{l,0}$, %
Лиофилизированная сыворотка крови человека, плодов коровы	Массовая доля меди, %	От $1 \cdot 10^{-6}$ до $5 \cdot 10^{-5}$ включительно	3,7	7,5
		Св. $5 \cdot 10^{-5}$ до $1,5 \cdot 10^{-3}$ включительно	3,4	6,9
	Массовая доля цинка, %	От $1 \cdot 10^{-6}$ до $5 \cdot 10^{-5}$ включительно	4,3	8,7
		Св. $5 \cdot 10^{-5}$ до $1,5 \cdot 10^{-3}$ включительно	4,4	8,8
Восстановленная сыворотка крови человека, плодов коровы	Молярная концентрация меди, мкмоль/дм ³	От 2 до 20 включительно	4,1	8,3
	Молярная концентрация цинка, мкмоль/дм ³	От 2 до 20 включительно	4,1	8,1

Таблица 9. Методики измерений, внесенные в базу Объединенного комитета по прослеживаемости в лабораторной медицине JCTLM

Table 9. Measurement methods included in the database of the Joint Committee on Traceability in Laboratory Medicine (JCTLM)

Методика, страна	Метод измерений	Диапазон измерений	Относительная расширенная неопределенность измерений, %	Регистрация в базе данных JCTLM
Radiochemical neutron activation analysis method for copper in blood serum (США) (Радиохимический нейтронно-активационный метод анализа меди в сыворотке крови)	Радиохимический нейтронно-активационный анализ	От 100 нг/г до неограниченного с разбавлением	От 3 % до 10 %	+
Radiochemical neutron activation analysis method for copper in whole blood (США) (Метод радиохимического нейтронно-активационного анализа меди в цельной крови)	Радиохимический нейтронно-активационный анализ	От 100 нг/г до неограниченного с разбавлением	От 3 % до 10 %	+
Instrumental neutron activation analysis method for zinc in blood serum (США) (Метод инструментального нейтронно-активационного анализа цинка в сыворотке крови)	Радиохимический нейтронно-активационный анализ	От 100 нг/г до неограниченного с разбавлением	От 2 % до 10 %	+

сличения показали, что результаты измерений, полученные по ГПРМИ, обладают наименьшей неопределенностью и хорошо согласуются с результатами остальных участников сличений.

Наивысшая точность результатов измерений, полученных с использованием ГПРМИ массовой доли и молярной концентрации меди, цинка в биологических материалах (матрицах), достигается и подтверждается за счет:

- использования в качестве метода измерений метода масс-спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой с изотопным разбавлением. Метод изотопного разбавления признан Консультативным комитетом по количеству вещества (CCQM) первичным и высокоточным по сравнению с другими методами измерений;

- применения высокотехнологичного оборудования, реализующего метод масс-спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой с изотопным разбавлением – масс-спектрометра с индуктивно-связанной плазмой NexION2000B из эталонной установки, входящей в состав Государственного первичного эталона единиц массовой (молярной, атомной) доли и массовой (молярной) концентрации компонентов в жидких и твердых веществах и материалов на основе кулонометрии ГЭТ 176-2019;

- использования стандартных образцов изотопного состава, а также справочных данных ИЮПАК для учета дрейфа выходного сигнала и расчета коэффициентов коррекции изотопных отношений, связанных с эффектом дискриминации масс;

- привлечения к работам по ГПРМИ высококвалифицированного персонала, имеющего высшее химическое образование, опыт и навыки работ в области аналитической химии и метрологии, опыт участия в международных ключевых сличениях.

Заключение

Установление и контроль метрологических характеристик определения микроэлементов в биологических материалах является актуальной задачей в силу широкого применения этих измерений в медицинской лабораторной диагностике.

Наиболее удобным средством метрологического обеспечения сопоставимости и прослеживаемости результатов измерений в клинической медицине являются СО биологических материалов, для характеристики которых применяют высокоточные методики измерений. Учитывая отсутствие первичных референтных методик измерений меди и цинка в биологических материалах, а также стандартных образцов состава биологических

материалов с аттестованными характеристиками содержания меди и цинка, авторы поставили цель разработать и апробировать методику измерений содержания меди и цинка, основанную на методе ИР-МС-ИСП.

В ходе проведенного исследования определены оптимальные условия пробоподготовки, оценено влияние матричных элементов, выбраны оптимальные масс-спектрометрические условия измерений, учтен эффект дискриминации масс. Изучены источники неопределенности, оценен вклад каждого источника в бюджет неопределенности. При аттестации разработанной методики измерений определены метрологические характеристики: диапазон измерений массовой доли меди и цинка от $1 \cdot 10^{-6}$ до $1,5 \cdot 10^{-3}$ %, диапазон измерений молярной концентрации меди и цинка от 2 до 20 мкмоль/дм³, относительная расширенная неопределенность измерений массовой доли меди – (7,1–7,5)%, относительная расширенная неопределенность измерений массовой доли цинка – (8,9–9,2)%, относительная расширенная неопределенность измерений молярной концентрации меди – 8,8 %, относительная расширенная неопределенность измерений молярной концентрации цинка – 8,6 %.

Разработанная методика измерений утверждена в качестве Государственной первичной референтной методики измерений массовой доли и молярной концентрации меди и цинка в биологических материалах (матрицах) приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии (Росстандарт) от 26.10.2022 г. № 2693 и внесена в ФИФ ОЕИ.

Практическая значимость полученных результатов заключается в возможности применения разработанной методики для установления метрологических характеристик стандартных образцов состава сыворотки крови, контроля правильности результатов измерений, полученных с использованием других методик (методов) измерений аналогичных величин, выполнения высокоточных измерений массовых долей меди и цинка в сыворотке крови в спорных ситуациях.

Благодарности: Исследования выполнены в УНИИМ – филиале ФГУП «ВНИИМ им. Д. И. Менделеева» в рамках составной части опытно-конструкторской работы «Разработка эталонного комплекса измерения массового расхода криогенных жидкостей; комплекса государственных первичных референтных методик измерений; эталонных установок и стандартных образцов для метрологического обеспечения измерений в медицинской лабораторной диагностике; комплекса для метрологического обеспечения цифровых электрических

подстанций». Все измерения проводились с использованием оборудования УНИИМ – филиала ФГУП «ВНИИМ им. Д. И. Менделеева».

Acknowledgments: The studies were carried out at UNIIM – Affiliated Branch of the D. I. Mendeleev Institute for Metrology as part of the development work «Development of a reference complex for measuring the mass flow of cryogenic liquids; a set of state primary reference measurement procedures; reference installations and reference materials for metrological support of measurements in medical laboratory diagnostics; complex for metrological support of digital electrical substations». All measurements were carried out using the equipment of UNIIM – Affiliated Branch of the D. I. Mendeleev Institute for Metrology.

Вклад соавторов: Вострокнутова Е. В. – сбор литературных данных, разработка плана исследования, анализ экспериментальных данных, обработка результатов, расчет неопределенности результатов измерений, оформление текста методики, подготовка материалов для аттестации методики, написание чернового варианта статьи; Табатчикова Т. Н. – получение экспериментальных данных, проведение исследовательских работ; Мигаль П. В. – проведение расчетов неопределенности результатов измерений, проверка и редакция текста статьи; Лебедева Е. Л. – подготовка материалов для аттестации методики измерений, проверка и редакция текста статьи; Собина Е. П. – разработка концепции исследования, курирование, проверка и редакция текста статьи; Собина А. В. – сбор литературных данных, редакция текста статьи; Кузнецова М. Ф. – сбор литературных данных.

Contribution of the authors: Vostroknutova E. V. – collection of literature data, development of a research plan, analysis of experimental data, processing of results, calculation of the uncertainty of measurement results,

design of the methodology text, preparation of materials for certification of the methodology, writing a draft of the article; Tabatchikova T. N. – obtaining experimental data, conducting research; Migal P. V. – calculation of the uncertainty of measurement results, revision of the text; Lebedeva E. L. – preparation of materials for certification of measurement procedure, revision of the text; Sobina E. P. – development of the research concept, supervision, revision of the text; Sobina A. V. – collection of literary data, editing of the text; Kuznetsova M. F. – collection of literature data.

Конфликт интересов: Автор Е. П. Собина является членом редакционной коллегии журнала «Эталоны. Стандартные образцы», редактором RMMT 2022.

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 author E. P. Sobina is a member of the Editorial Board of the journal «Measurement Standards. Reference Materials» and the editor of RMMT 2022.

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. *Turnlund J. R.* Human whole-body copper metabolism // *The American Journal of Clinical Nutrition*. 1998. Vol. 67. № 5. P. 960S–964S. <https://doi.org/10.1093/ajcn/67.5.960S>
2. Mitochondrial copper in human genetic disorders / N. M. Garza [et al.] // *Trends in Endocrinology and Metabolism*. 2023. Vol. 34, № 1. P. 21–33. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2022.11.001>
3. Biological applications of copper-containing materials / P. Wang [et al.] // *Bioactive Materials*. 2021. Vol. 6, № 4. P. 916–927. <https://doi.org/10.1016/j.bioactmat.2020.09.017>
4. Association between zinc and body composition: An integrative review / T. A. Cunha [et al.] // *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*. 2022. Vol. 71. P. 126940. <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2022.126940>
5. *Kanwar A., Sharma A.* A review on role of zinc as a potent immunity boosting agent // *Materials Today: Proceedings*. 2022. Vol. 68. № 4. P. 880–885. <https://doi.org/10.1016/j.matpr.2022.06.423>
6. *Nriagu J.* Zinc Deficiency in Human Health // *Encyclopedia of Environmental Health*. 2th ed. 2019. P. 489–499. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-409548-9.11433-2>
7. Роль микроэлементов в спортивном питании и безопасность металлохелатов / Н. Н. Каркищенко [и др.] // *Биомедицина*. 2013. № 3. С. 12–41.

8. *Камилова Н. М., Садыхов Н. М., Алиев Ч. С.* Диагностическое и прогностическое значение изучения влияния цинка, меди и селена на состояние здоровья человека // *Биомедицина*. 2016. № 4. С. 71–77.
9. Development and validation of an ICP-MS method and its application to determine multiple trace elements in small volumes of whole blood and plasma / E. M. Tanvir [et al.] // *Journal of Analytical Toxicology*. 2020. Vol. 44, № 9. P. 1036–1046. <https://doi.org/10.1093/jat/bkaa033>
10. Evaluation of metallic trace elements contents in some major raw foodstuffs in Burkina Faso and health risk assessment / B. S. R. Bazié1 [et al.] // *Scientific Reports*. 2022. Vol. 12, № 1. P. 4460. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-08470-z>
11. *Lau A. T. Y., Tan H. W., Xu Y. M.* Epigenetic effects of dietary trace elements // *Current Protocols in Pharmacology*. 2017. № 3. P. 232–241. <https://doi.org/10.1007/s40495-017-0098-x>
12. *Tabrez Sh., Khan, Malik A.* Microbial biofertilizers and micronutrient availability. The role of zinc in agriculture and human health. Switzerland: Springer, Cham, 2022. 461 p.
13. *Molenda M., Kolmas J.* The role of zinc in bone tissue health and regeneration—a review // *Biological Trace Element Research*. 2023. Published: 01 April 2023. <https://doi.org/10.1007/s12011-023-03631-1>
14. Zinc and its importance for human health: An integrative review / N. Roohani [et al.] // *Journal of Research in Medical Sciences*. 2013. Vol. 18, № 2. P. 144–157.
15. *Mandarano A. H., McGargill M. A.* Copper homeostasis is critical for T cell activation // *The Journal of Immunology*. 2022. Vol. 208. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.208.Supp.166.08>
16. The molecular mechanisms of copper metabolism and its roles in human diseases / J. Chen [et al.] // *Pflugers Arch – European Journal of Physiology*. 2020. Vol. 472. P. 1415–1429. <https://doi.org/10.1007/s00424-020-02412-2>
17. Matouke M. M., Remawa A. A., Ndaghu N. N. Copper, zinc, lead, cadmium contents and health hazard inference of consuming *Pseudotolithus senegalensis* (Valenciennes, 1833) from Usuma dam, Abuja, Nigeria // *Scientific African*. 2022. Vol. 17. P. e01354. <https://doi.org/10.1016/j.sciaf.2022.e01354>
18. Review of copper and copper alloys as immune and antibacterial element / Y.-g. Wang [et al.] // *Transactions of Nonferrous Metals Society of China*. 2022. Vol. 32. № 10. P. 3163–3181. [https://doi.org/10.1016/S1003-6326\(22\)66011-4](https://doi.org/10.1016/S1003-6326(22)66011-4)
19. *Трошина Е. А., Сениюшкина Е. С.* Роль цинка в процессах синтеза и метаболизма гормонов щитовидной железы // *Клиническая и экспериментальная тиреоидология*. 2020. Т. 16, № 3. С. 25–30. <https://doi.org/10.14341/ket12697>
20. *Налетов А. В., Мацынин А. Н., Мацынина М. А.* Обеспеченность цинком – важный показатель здоровья человека // *Health, Food & Biotechnology*. 2022. Т. 4, № 3. С. 12–18. <https://doi.org/10.36107/hfb.2022.i3.s147>
21. *Парахонский А. П.* Роль меди в организме и значение ее дисбаланса // *Естественно-гуманитарные исследования*. 2015. № 10, Вып. 4. С. 73–94.
22. *Ke. Q., Costa M., Kazantzis G.* Chapter 10 – Carcinogenicity of metal compounds // *Nordberg handbook on the toxicology of metals* / Gunnar F. N. [et al.] eds. Academic Press, 2007. P. 177–196. <https://doi.org/10.1016/B978-012369413-3/50065-3>
23. Спектральные методы оценки содержания макро- и микроэлементов в биологических средах человека в норме / И. Н. Андрусишина [и др.] // *Журнал Микроэлементы в медицине*. 2011. Т. 12, № 3–4. С. 35–42.
24. *Скиба Т. В., Цыганкова А. П., Борисова Н. С.* Прямое определение тяжелых металлов (Cu, Pb, Cd, Zn) в цельной крови и эякуляте быков методом инверсионной вольтамперометрии с использованием толстополеночных модифицированных графитовых электродов // *Аналитика Сибири и Дальнего Востока: материалы X Всероссийской научной конференции с международным участием, Барнаул, 12–17 сентября 2016 года*. Барнаул: Алтайский государственный университет, 2016. С. 86.
25. Rapid quantitative determination of metals in blood and liver by FAAS / A. Irnui [et al.] // *Chemija*. 2005. Vol. 16, № 3–4. P. 29–33.
26. Determination of trace metal levels in the general population of Korea / H.-J. Kim [et al.] // *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2017. Vol. 14, № 7. P. 702. <https://doi.org/10.3390/ijerph14070702>
27. *Murphy K. E., Long S. E., Vocke R. D.* On the certification of cadmium at trace and ultratrace levels in standard reference materials using ID ICP-MS // *Analytical and Bioanalytical Chemistry*. 2007. Vol. 387, № 7. P. 2453–2461. <https://doi.org/10.1007/s00216-006-0880-9>
28. Development of isotope dilution cold vapor inductively coupled plasma mass spectrometry and its application to the certification of mercury in NIST standard reference materials / S. J. Christopher [et al.] // *Analytical Chemistry*. 2001. Vol. 73, № 10. P. 2190–2199. <https://doi.org/10.1021/ac0013002>
29. *Murphy K. E., Paulsen P. J.* The determination of lead in blood using isotope dilution inductively coupled plasma mass spectrometry // *Fresenius Journal of Analytical Chemistry*. 1995. Vol. 352. P. 203–208. <https://doi.org/10.1007/BF00322327>
30. Comparison of clinical methods with isotope dilution inductively coupled plasma mass spectrometry for the new standard reference material 955c lead in caprine blood / K. E. Murphy [et al.] // *Journal of Analytical Atomic Spectrometry*. 2009. Vol. 24. P. 1170–1178. <https://doi.org/10.1039/B903060C>
31. *Ellison S. L. R., Williams A.* (Eds). *Eurachem/CITAC Guide: Quantifying Uncertainty in Analytical Measurement*. 3th ed. 2012. URL: www.eurachem.org (дата обращения: 22.04.2022).
32. *Atomic masses* // CIAAW of IUPAC. URL: <http://www.ciaaw.org/atomic-masses.htm> (дата обращения: 22.04.2022).
33. Создание эталонной установки на основе метода кулонометрии с контролируемым потенциалом в рамках совершенствования государственного первичного эталона ГЭТ 176 и ее измерительные возможности / В. М. Зыскин [и др.] // *Эталонные Стандартные образцы*. 2016. № 2. С. 44–54. <https://doi.org/10.20915/2077-1177-2016-0-2-44-54>

34. Meija J., Mester Z. Paradigms in isotope dilution mass spectrometry for elemental speciation analysis // *Analytica chimica acta*. 2008. Vol. 607, № 2. P.115–125. <https://doi.org/10.1016/j.aca.2007.11.050>
35. Isotope dilution analysis for elemental speciation: a tutorial review / P. Rodríguez-Gonzalez [et al.] // *Spectrochimica Acta Part B: Atomic Spectroscopy*. 2005. Vol. 60, № 2. P. 151–207. <https://doi.org/10.1016/j.sab.2005.01.005>

REFERENCES

1. Turnlund J. R. Human whole-body copper metabolism. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 1998;67(5):960S–964S. <https://doi.org/10.1093/ajcn/67.5.960S>
2. Garza N. M., Swaminathan A. B., Maremanda K. P., Zulkifli M., Gohil V. M. Mitochondrial copper in human genetic disorders. *Trends in Endocrinology and Metabolism*. 2023;34(1):21–33. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2022.11.001>
3. Wang P., Yuan Y., Xu Ke, Zhong H., Yang Y., Jin S. et al. Biological applications of copper-containing materials. *Bioactive Materials*. 2021;6(4):916–927. <https://doi.org/10.1016/j.bioactmat.2020.09.017>
4. Cunha T. A., Vermeulen-Serpa K. M., Grilo E. C., Leite-Lais L. Brandão-Neto, J., Vale S. H. L. Association between zinc and body composition: An integrative review. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*. 2022;71:126940. <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2022.126940>
5. Kanwar A., Sharma A. A review on role of zinc as a potent immunity boosting agent. *Materials Today: Proceedings*. 2022;68(4):880–885. <https://doi.org/10.1016/j.matpr.2022.06.423>
6. Nriagu J. Zinc deficiency in human health. In: *Encyclopedia of Environmental Health*. 2th ed. 2019. P. 489–499. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-409548-9.11433-2>
7. Karkisichenko N. N., Karkisichenko V. N., Lyublianskiy S. L., Kapanadze G. D., Shustov E. B. et al. Role of microcells in the sports nutrition and safety of metalchelates. *Journal Biomed*. 2013;1(2):12–41. (In Russ.).
8. Kamilova N. M., Sadyhov N. M., Aliev Ch. S. Diagnostic and prognostic significance of studying the effect of zinc, copper and selenium on the state of human health. *Biomedicina*. 2016;(4):71–77.
9. Tanvir E. M., Whitfield K. M., Ng J. C., Shaw P. N. Development and validation of an ICP-MS method and its application to determine multiple trace elements in small volumes of whole blood and plasma. *Journal of Analytical Toxicology*. 2020;44(9):1036–1046. <https://doi.org/10.1093/jat/bkaa033>
10. Bazié B. S. R., Compaoré M. K. A., Bandé M., Kpoda S. D., Méda N.-So-B. R., Kangambega T. M. O. Evaluation of metallic trace elements contents in some major raw foodstuffs in Burkina Faso and health risk assessment. *Scientific Reports*. 2022;12(1):4460. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-08470-z>
11. Lau A. T. Y., Tan H. W., Xu Y. M. Epigenetic effects of dietary trace elements. *Current Protocols in Pharmacology*. 2017;(3):232–241. <https://doi.org/10.1007/s40495-017-0098-x>
12. Tabrez Sh., Khan, Malik A. Microbial biofertilizers and micronutrient availability. The role of zinc in agriculture and human health. Switzerland: Springer, Cham; 2022. 461 p.
13. Molenda M., Kolmas J. The role of zinc in bone tissue health and regeneration-a review. *Biological Trace Element Research*. 2023. Published: 01 April 2023. <https://doi.org/10.1007/s12011-023-03631-1>
14. Roohani N., Hurrell R., Kelishadi R., Schulin R. Zinc and its importance for human health: An integrative review. *Journal of Research in Medical Sciences*. 2013;18(2):144–157.
15. Mandarano A. H., McGargill M. A. Copper homeostasis is critical for T cell activation. *The Journal of Immunology*. 2022;208. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.208.Supp.166.08>
16. Chen J., Jiang Y., Shi H., Peng Y., Fan X. et al. The molecular mechanisms of copper metabolism and its roles in human diseases. *Pflügers Arch – European Journal of Physiology*. 2020;472:1415–1429. <https://doi.org/10.1007/s00424-020-02412-2>
17. Matouke M. M., Remawa A. A., Ndaghu N. N. Copper, zinc, lead, cadmium contents and health hazard inference of consuming *Pseudotolithus senegalensis* (Valenciennes, 1833) from Usuma dam, Abuja, Nigeria. *Scientific African*. 2022;17: e01354. <https://doi.org/10.1016/j.sciaf.2022.e01354>
18. Wang Y.-g., Li H.-y., Yuan X.-y., Jiang Y.-b., Xiao Z.-a., Li Z. Review of copper and copper alloys as immune and antibacterial element. *Transactions of Nonferrous Metals Society of China*. 2022;32(10):3163–3181. [https://doi.org/10.1016/S1003-6326\(22\)66011-4](https://doi.org/10.1016/S1003-6326(22)66011-4)
19. Senyushkina E. S., Troshina E. A. The role of zinc in the synthesis and metabolism of thyroid hormones. *Clinical and experimental thyroidology*. 2020;16(3):25–30. (In Russ.). <https://doi.org/10.14341/ket12697>
20. Nalyotov A. V., Matsynin A. N., Matsynina M. A. Zinc availability is an important indicator of human health. *Health, Food & Biotechnology*. 2022;4(3):12–18. (In Russ.). <https://doi.org/10.36107/hfb.2022.i3.s147>
21. Parakhonsky A. P. The role of copper in the body and the importance of its imbalance. *Natural-Humanitarian Studies*. 2015;10(4):73–94. (In Russ.).
22. Ke. Q., Costa M., Kazantzis G. Chapter 10 – Carcinogenicity of metal compounds. In: Gunnar F. N. et. al eds. *Nordberg handbook on the toxicology of metals*. Academic Press; 2007. pp. 177–196. <https://doi.org/10.1016/B978-012369413-3/50065-3>
23. Andrusishina I. N., Lampeka E. G., Golub I. A., Ermakova O. V., Straub O. V., Ermakova O. V. Spectral methods for assessing the content of macro- and microelements in human biological media in the norm. *Trace Elements in Medicine (Moscow)*. 2011;12(3–4):35–42. (In Russ.).

24. Skiba T. V., Tsygankova A. R., Borisova N. S. Direct determination of heavy metals (Cu, Pb, Cd, Zn) in whole blood and ejaculate of bulls by stripping voltammetry using thick-film modified graphite electrodes. In: Analytics of Siberia and Far East: Proceedings of the Xth All-Russian Scientific Conference with International Participation, 12–17 September 2016, Barnaul, Russia. Barnaul: Altai State University; 2016. pp. 86. (In Russ.).
25. Irnius A., Speičienė D., Pajėnikovskytė K., Tautkus S., Kazlauskas R., Kareiva A. Rapid quantitative determination of metals in blood and liver by FAAS. *Chemija*. 2005;16(3–4):29–33.
26. Kim H.-J., Lim H.-S., Lee K.-R., Choi M.-H., Kang N. M., Lee Ch. H. et al. Determination of trace metal levels in the general population of Korea. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2017;14(7):702. <https://doi.org/10.3390/ijerph14070702>
27. Murphy K. E., Long S. E., Vocke R. D. On the certification of cadmium at trace and ultratrace levels in standard reference materials using ID ICP-MS. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*. 2007;387(7):2453–2461. <https://doi.org/10.1007/s00216-006-0880-9>
28. Christopher S. J., Long S. E., Rearick M. S., Fassett J. D. Development of isotope dilution cold vapor inductively coupled plasma mass spectrometry and its application to the certification of mercury in NIST standard reference materials. *Analytical Chemistry*. 2001;73(10):2190–2199. <https://doi.org/10.1021/ac0013002>
29. Murphy K. E., Paulsen P. J. The determination of lead in blood using isotope dilution inductively coupled plasma mass spectrometry. *Fresenius Journal of Analytical Chemistry*. 1995;352:203–208. <https://doi.org/10.1007/BF00322327>
30. Murphy K. E., Guthrie W. F., Vetter T. W., Turk G. C., Palmer Ch. D., Lewis M. E. et al. Comparison of clinical methods with isotope dilution inductively coupled plasma mass spectrometry for the new standard reference material 955c lead in caprine blood. *Journal of Analytical Atomic Spectrometry*. 2009;24:1170–1178. <https://doi.org/10.1039/B903060C>
31. Ellison S. L. R., Williams A. (Eds). Eurachem/CITAC Guide: Quantifying Uncertainty in Analytical Measurement. 3th ed. 2012. Available from: www.eurachem.org [Accessed: 22 April 2022]. (In Russ.).
32. Atomic masses. In: CIAAW of IUPAC. Available from: <http://www.ciaaw.org/atomic-masses.htm> [Accessed: 22 April 2022]. (In Russ.).
33. Zyskin V. M., Shimolin A. I., Sobina A. V., Terentiev G. I. Bating a reference installation based on controlled-potential coulometry metod in the frame of improving the state primary standard GET 176 and its measurement capabilities. *Measurement Standards. Reference Materials*. 2016;(2):44–54. (In Russ.). <https://doi.org/10.20915/2077-1177-2016-0-2-44-54>
34. Meija J., Mester Z. Paradigms in isotope dilution mass spectrometry for elemental speciation analysis. *Analytica chimica acta*. 2008;607(2):115–125. <https://doi.org/10.1016/j.aca.2007.11.050>
35. Rodríguez-González P., Marchante-Gayón J. M., Alonso J. I. G., Sanz-Medel A. Isotope dilution analysis for elemental speciation: a tutorial review. *Spectrochimica Acta Part B: Atomic Spectroscopy*. 2005;60(2):151–207. <https://doi.org/10.1016/j.sab.2005.01.005>

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

COOMET R/GM/14:2006 Руководство по оцениванию данных ключевых сличений KOOMET // COOMET.

URL: https://www.coomet.net/fileadmin/user_files/DOCUMENTS/PUBLICATIONS/Recommendations/R_14/Recommendation_R_GM_14_2016_Ru.pdf (дата обращения: 22.04.2022).

JCTLM Database: higher-order reference materials, methods and services // JCTLM Accurate results for patient care.

URL: <https://www.jctlmdb.org/#/app/search> (дата обращения: 22.04.2022).

ГОСТ 34100.3–2017/ISO/IEC Guide 98–3:2008 Неопределенность измерения. Часть 3. Руководство по выражению неопределенности измерения = Uncertainty of measurement. Part 3. Guide to the expression of uncertainty in measurement. М.: Стандартинформ, 2018. С. 112.

РМГ 61–2010 Государственная система обеспечения единства измерений. Показатели точности, правильности, прецизионности методик количественного химического анализа. Методы оценки = State system for ensuring the uniformity of measurements. Accuracy, trueness and precision measures of the procedures for quantitative chemical analysis. Methods of evaluation. М.: Стандартинформ, 2013. 61 с.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Вострокнудова Елена Владимировна – заместитель заведующего лабораторией метрологического обеспечения nanoиндустрии, спектральных методов анализа и стандартных образцов УНИИМ – филиал ФГУП «ВНИИМ им. Д. И. Менделеева» Россия, 620075, г. Екатеринбург, ул. Красноармейская, 4
e-mail: VostroknutovaEV@uniim.ru
<https://orcid.org/0000-0003-4336-4800>

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Elena V. Vostroknutova – Deputy Head of the Laboratory for Metrological Assurance of Nano Industry, Spectral Methods of Analysis and Reference Materials, UNIIM – Affiliated Branch of the D. I. Mendeleev Institute for Metrology
4 Krasnoarmeyskaya str., Yekaterinburg, 620075, Russia
e-mail: VostroknutovaEV@uniim.ru
<https://orcid.org/0000-0003-4336-4800>

Табатчикова Татьяна Николаевна – ведущий инженер лаборатории метрологического обеспечения nanoиндустрии, спектральных методов анализа и стандартных образцов УНИИМ – филиал ФГУП «ВНИИМ им. Д. И. Менделеева»
Россия, 620075, г. Екатеринбург, ул. Красноармейская, 4
e-mail: ttab@uniim.ru

Мигаль Павел Вячеславович – канд. техн. наук, заместитель директора филиала по науке УНИИМ – филиала ФГУП «ВНИИМ им. Д. И. Менделеева», заведующий лабораторией математического моделирования измерительных процессов и систем
620075, Россия, г. Екатеринбург, ул. Красноармейская, 4
e-mail: mig@uniim.ru
<https://orcid.org/0000-0003-1951-9868>

Лебедева Елена Леонидовна – канд. хим. наук, научный сотрудник лаборатории метрологического обеспечения nanoиндустрии, спектральных методов анализа и стандартных образцов УНИИМ – филиала ФГУП «ВНИИМ им. Д. И. Менделеева»
620075, Россия, г. Екатеринбург, ул. Красноармейская, 4
e-mail: LebedevaEL@uniim.ru
<https://orcid.org/0000-0002-7942-0600>

Собина Егор Павлович – д-р техн. наук, директор УНИИМ – филиала ФГУП «ВНИИМ им. Д. И. Менделеева», заведующий лабораторией метрологического обеспечения nanoиндустрии, спектральных методов анализа и стандартных образцов, член-корреспондент Метрологической академии
620075, Россия, г. Екатеринбург, ул. Красноармейская, 4
e-mail: 251@uniim.ru
<https://orcid.org/0000-0001-8489-2437>

Собина Алена Вячеславовна – канд. техн. наук, заведующий лабораторией физических и химических методов метрологической аттестации стандартных образцов УНИИМ – филиала ФГУП «ВНИИМ им. Д. И. Менделеева»
620075, Россия, г. Екатеринбург, ул. Красноармейская, 4
e-mail: sobinaav@uniim.ru
<https://orcid.org/0000-0002-5873-7326>

Кузнецова Марина Федоровна – заместитель заведующего лаборатории физических и химических методов метрологической аттестации стандартных образцов
Россия, 620075, г. Екатеринбург, ул. Красноармейская, 4
e-mail: kmf@uniim.ru

Tatiana N. Tabatchikova – Leading Engineer of the Laboratory for Metrological Assurance of Nano Industry, Spectral Methods of Analysis and Reference Materials, UNIIM – Affiliated Branch of the D. I. Mendeleev Institute for Metrology
4 Krasnoarmeyskaya str., Yekaterinburg, 620075, Russia
e-mail: ttab@uniim.ru

Pavel V. Migal – Cand. Sci. (Eng.), Deputy Director of the Branch for Science, UNIIM – Affiliated Branch of the D. I. Mendeleev Institute for Metrology, Head of the Laboratory for Mathematical Modeling of Measuring Processes and Systems
4 Krasnoarmeyskaya str., Yekaterinburg, 620075, Russia
e-mail: mig@uniim.ru
<https://orcid.org/0000-0003-1951-9868>

Elena L. Lebedeva – Cand. Sci. (Chem.), Researcher of the Laboratory for Metrological Assurance of Nano Industry, Spectral Methods of Analysis and Reference Materials, UNIIM – Affiliated Branch of the D. I. Mendeleev Institute for Metrology
4 Krasnoarmeyskaya str., Yekaterinburg, 620075, Russia
e-mail: LebedevaEL@uniim.ru
<https://orcid.org/0000-0002-7942-0600>

Egor P. Sobina – Dr. Sci. (Eng.), Director, UNIIM – Affiliated Branch of the D. I. Mendeleev Institute for Metrology, Head of the Laboratory for Metrological Assurance of Nano Industry, Spectral Methods of Analysis and Reference Materials
4 Krasnoarmeyskaya str., Yekaterinburg, 620075, Russia
e-mail: sobina_egor@uniim.ru
<https://orcid.org/0000-0001-8489-2437>

Alena V. Sobina – Cand. Sci. (Eng.), Head of the Laboratory of Physical and Chemical Methods for Metrological Certification of Reference Materials, UNIIM – Affiliated Branch of the D. I. Mendeleev Institute for Metrology
4 Krasnoarmeyskaya str., Yekaterinburg, 620075, Russia
e-mail: sobinaav@uniim.ru
<https://orcid.org/0000-0002-5873-7326>

Marina F. Kuznetsova – Deputy Head of the Laboratory of Physical and Chemical Methods for Metrological Certification of Reference Materials, UNIIM – Affiliated Branch of the D. I. Mendeleev Institute for Metrology
4 Krasnoarmeyskaya str., Yekaterinburg, 620075, Russia
e-mail: kmf@uniim.ru

СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ АНАЛИЗА ВЕЩЕСТВ И МАТЕРИАЛОВ

Научная статья

УДК 54.027

<https://doi.org/10.20915/2077-1177-2023-19-3-129-144>



Методика измерений отношения изотопов углерода в ванилине методом CM–CRDS с расширенной неопределенностью менее 0,1 %

Я. К. Чубченко  

ФГУП «Всероссийский научно-исследовательский институт метрологии им. Д. И. Менделеева», г. Санкт-Петербург, Россия
[✉ ycc@b10.vniim.ru](mailto:ycc@b10.vniim.ru)

Аннотация: Изотопный анализ является эффективным методом осуществления контроля качества и выявления фальсифицированной пищевой продукции. Традиционно применяемым в области изотопного анализа пищевой продукции и регламентированным в соответствующих нормативных документах методом является метод изотопной масс-спектрометрии с элементным анализатором (далее – EA-IRMS). В настоящий момент наибольший интерес в рамках изотопного анализа пищевой продукции представляет стремительно развивающийся и обладающий рядом достоинств метод измерений отношения изотопов углерода – метод спектроскопии внутривибрационного затухания с модулем сжигания (далее – CM–CRDS). Однако исследований метрологических характеристик метода CM–CRDS в рамках анализа изотопного состава ванилина не проводилось. Цель данного исследования состояла в разработке методики измерений отношения изотопов углерода в ванилине методом CM–CRDS с расширенной неопределенностью (при $k=2$) менее 0,1 %.

Разработка методики измерений проводилась в рамках подготовки к международным ключевым сличениям CCQM-K167 «Измерение отношения изотопов углерода в ванилине», организованным международной рабочей группой по измерениям отношения изотопов Консультативного Комитета по Количеству Вещества Международного Бюро Мер и Весов, проходившим с 2019 по 2022 гг. Экспериментальная часть исследований проводилась на эталонной установке, входящей в состав Государственного первичного эталона единиц молярной доли, массовой доли и массовой концентрации компонентов в газовых и газоконденсатных средах ГЭТ 154-2019.

Расширенная неопределенность (при $k=2$) данной методики измерений отношения изотопов углерода в ванилине методом CM–CRDS составляет менее 0,1 ‰. Для достижения поставленной цели решены следующие задачи: определены факторы, формирующие бюджет неопределенности измерений, часть из которых устранена или минимизирована путем разработки порядка подготовки оборудования и проб, порядка выполнения и контроля точности измерений, порядка обработки результатов измерений.

Результаты международных сличений CCQM-K167 подтвердили возможность измерений отношения изотопов углерода в ванилине методом CM–CRDS по разработанной методике с расширенной неопределенностью (при $k=2$) 0,09 ‰, что соответствует наилучшим измерениям, выполняемым методом EA-IRMS.

Достигнутый результат обладает практической значимостью, потому что подтверждает возможность применения метода CM–CRDS для осуществления контроля качества и выявления фальсифицированного ванилина.

Дальнейшие исследования будут направлены на разработку методик измерений отношения изотопов углерода методом CM–CRDS в других веществах и материалах, анализируемых в пищевой промышленности, в том числе, для контроля качества и подтверждения безопасности соковой продукции по TP TC 023/2011 и алкогольной продукции по TP EAЭС 047/2018.

Ключевые слова: метрология, стабильные изотопы, изотопная масс-спектрометрия, изотопная инфракрасная спектроскопия, CRDS, CM-CRDS, EA-IRMS, ванилин, $^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$, $\delta^{13}\text{C}$, отношение изотопов, методика измерений

Ссылка при цитировании: Чубченко Я. К. Методика измерений отношения изотопов углерода в ванилине методом CM-CRDS с расширенной неопределенностью менее 0,1 % // Эталоны. Стандартные образцы. 2023. Т. 19, № 3. С. 129–144. <https://doi.org/10.20915/2077-1177-2023-19-3-129-144>

Статья поступила в редакцию 29.12.2023; одобрена после рецензирования 15.02.2023; принята к публикации 25.04.2023.

MODERN METHODS OF ANALYSIS OF SUBSTANCES AND MATERIALS

Research Article

The CM-CRDS Method for Measuring the Carbon Isotope Ratio in Vanillin With an Expanded Uncertainty of Less Than 0.1 %

Ian K. Chubchenko  

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

 ycc@b10.vniim.ru

Abstract: Isotopic analysis is an efficient method for quality control and detection of counterfeit food products. The method of elemental analysis isotope ratio mass spectrometry (hereinafter referred to as EA-IRMS) is traditionally used in the field of isotopic analysis of food products and is regulated in the relevant regulatory documents. The method of combustion module-cavity ring-down spectroscopy (hereinafter referred to as CM-CRDS) is a rapidly developing method for measuring the carbon isotope ratio with a number of advantages; currently, this method is of most interest for the isotope analysis of food products. However, studies of the metrological characteristics of the CM-CRDS method as part of the analysis of the isotopic composition of vanillin have not been carried out. The purpose of the research was to develop a procedure for measuring the carbon isotope ratio in vanillin by the CM-CRDS method with an expanded uncertainty (at $k=2$) of less than 0.1 ‰. The development of the measurement procedure was carried out in preparation for the international key comparison CCQM-K167 «Carbon isotope delta measurements of vanillin» (2019–2022) organized by the international Working Group on Isotope Ratios of the Consultative Committee for Amount of Substance of the International Bureau of Weights and Measures. The experimental part of the research was carried out on a reference installation, which is part of the State primary standard of units of molar part, mass part and mass concentration of components in gas and gas condensate environs GET 154-2019.

The expanded uncertainty (at $k=2$) of this procedure for measuring the carbon isotope ratio in vanillin by the CM-CRDS method is less than 0.1 ‰. The following tasks were solved to achieve the set goal: the factors that form the measurement uncertainty budget were identified, some of which were eliminated or minimized by developing a procedure for preparing equipment and samples, a procedure for performing and controlling the measurement accuracy, and a procedure for processing measurement results.

The results of international comparisons CCQM-K167 confirmed the possibility of measuring the carbon isotope ratio in vanillin by the CM-CRDS method using the developed procedure with an expanded uncertainty (at $k=2$) of 0.09 ‰, which corresponds to the best measurements performed by the EA-IRMS method.

The achieved result is of practical importance, because it confirms the possibility of applying the CM-CRDS method for quality control and detection of counterfeit vanillin.

Further research will be aimed at developing procedures for measuring the carbon isotope ratio using the CM-CRDS method in other substances and materials analyzed in the food industry, including for quality control and safety confirmation of juice products according to TR CU023/2011 and alcoholic products according to TR EAEU047/2018.

Keywords: metrology, stable isotopes, isotope ratio mass spectrometry, isotope ratio infrared spectroscopy, isotopic reference materials, CRDS, CM-CRDS, EA-IRMS, vanillin, $^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$, $\delta^{13}\text{C}$, isotope ratio, measurement procedure

For citation: Chubchenko Ia. K. The CM-CRDS method for measuring the carbon isotope ratio in vanillin with an expanded uncertainty of less than 0.1%. *Measurement Standards. Reference Materials.* 2023;19(3):129–144. <https://doi.org/10.20915/2077-1177-2023-19-3-129-144>

The article was submitted 29.12.2023; approved after reviewing 15.02.2023; accepted for publication 25.04.2023.

Введение

Изотопный анализ является эффективным методом осуществления контроля качества и выявления фальсифицированной пищевой продукции. В России метод активно используется в пищевой промышленности для контроля качества и подтверждения безопасности пищевой продукции по ТР ТС 023/2011 и алкогольной продукции по ТР ЕАЭС 047/2018. Соответствующие методики измерений регламентированы в ГОСТ Р 55460–2013, ГОСТ Р 55518–2013, ГОСТ 32710–2014 и в Федеральном информационном фонде под рег. № ФР.1.31.2014.17273, ФР.1.31.2016.24753, ФР.1.31.2018.31997, ФР.1.31.2013.15529, ФР.1.31.2016.24962, ФР.1.31.2017.28360, ФР.1.31.2012.13424. В мировой практике метод используется для контроля качества такой пищевой продукции как мед [1–3], соки [4], детское питание, алкогольные напитки [5], оливковое масло [6], сыр [7], говядина [8], ванилин [9]. В частности, изотопный анализ позволяет отличить натуральный ванилин от синтетического [10].

Традиционно применяемым в области изотопного анализа пищевой продукции и регламентированным в соответствующих нормативных документах методом является метод изотопной масс-спектрометрии с элементным анализатором (далее – EA-IRMS) [11–12]. Расширенная неопределенность (при $k=2$) измерений отношения стабильных изотопов углерода $\delta^{13}\text{C}_{\text{VPDB}}$ в ванилине методом EA-IRMS составляет от 0,06‰ до 3,8‰ [13–17, 24].

Одним из стремительно развивающихся методов измерений отношения изотопов углерода в продуктах питания является метод спектроскопии внутривибрационного затухания с модулем сжигания (далее – CM-CRDS). Основными преимуществами данного метода являются простота эксплуатации оборудования, высокий уровень автоматизации процесса измерений, низкая стоимость оборудования и расходных материалов. В ряде

научных работ [18–21] показаны метрологические характеристики метода CM-CRDS в рамках анализа изотопного состава такой пищевой продукции, как мед, молоко, лимонный и кокосовый соки. Стандартная неопределенность измерений отношения изотопов углерода в меде методом CM-CRDS в работах [19, 22] составляла от 0,01 до 0,32‰, для лимонного сока в работе [18] – от 0,02 до 0,28‰. Данные о расширенной неопределенности (при $k=2$) измерений отношения стабильных изотопов углерода $\delta^{13}\text{C}_{\text{VPDB}}$ в ванилине методом CM-CRDS в научной литературе отсутствуют.

В работе [23] описаны пути минимизации нескольких факторов, формирующих бюджет неопределенности измерений любых веществ и материалов методом CM-CRDS. Упомянуты следующие факторы: влияние подаваемой концентрации CO_2 и влияние газа-разбавителя на показания CM-CRDS анализатора. Для минимизации этих факторов в работе [23] предлагается использовать поправочные коэффициенты, в то время как в данной методике массы проб подобраны таким образом, чтобы объемные доли диоксида углерода в газовых смесях, образующихся после сжигания анализируемого и стандартного образца и поступающих в анализатор, не отличались друг от друга, а в качестве газа-разбавителя использовался один и тот же газ. В работе [23] разработка методики измерений отношения изотопов углерода в ванилине методом CM-CRDS не проводилась.

Целью данного исследования являлась разработка методики измерений отношения изотопов углерода в ванилине методом CM-CRDS с расширенной неопределенностью (при $k=2$) менее 0,1‰. Указанное значение расширенной неопределенности выбрано исходя из анализа точности метода EA-IRMS.

В задачи исследования входило следующее: определить факторы, формирующие бюджет неопределенности

измерений отношения изотопов углерода в ванилине и по возможности их устранить или минимизировать, разработать методику измерений отношения изотопов углерода в ванилине методом CM-CRDS, подтвердить метрологические характеристики методики измерений в международных ключевых сличениях.

Настоящая методика может применяться для идентификации и определения фальсификации ванилина в области пищевой промышленности.

Материалы и методы

Разработку методики измерений проводили в рамках подготовки к международным ключевым сличениям CCQM-K167 «Измерение отношения изотопов углерода в ванилине», организованным международной рабочей группой по измерениям отношения изотопов Консультативного Комитета по Количеству Вещества Международного Бюро Мер и Весов, проходившим с 2019 по 2022 гг. В качестве анализируемого образца выступал образец натурального ванилина высокой чистоты, подготовленный научно-исследовательским центром метрологии Канады (NRC) в рамках международных сличений CCQM-K167.

Экспериментальную часть исследований проводили на эталонной установке, входящей в состав Государственного первичного эталона единиц молярной доли, массовой доли и массовой концентрации компонентов в газовых и газоконденсатных средах ГЭТ 154-2019. Функциональная схема эталонной установки представлена на рис. 1. Основными элементами эталонной установки являлись: спектрометр внутривибрационного затухания (CRDS) Picarro G2131i (далее – анализатор) и модуль сжигания (CM) производства Picarro Inc (далее – модуль сжигания). Метод CM-CRDS заключается в мгновенном сгорании образца в окислительном реакторе модуля сжигания при добавлении кислорода в поток азота, очистки образовавшейся газовой смеси от примесей (NO₂, SO₂, H₂O, избыток кислорода) в модуле сжигания и анализа изотопного состава образовавшегося диоксида углерода спектрометром

внутрирезонаторного затухания. Внешний вид эталонной установки представлен на рис. 2.

В качестве газа-окислителя использовали кислород газообразный квалификации «ос.ч.» марки «5.0» (объемная доля кислорода не менее 99,999 %) по ТУ 2114-001-05798345-2007 Кислород жидкий и газообразный особой чистоты (далее – кислород). В качестве газа-носителя использовали азот газообразный (объемная доля азота не менее 99,999 %) (далее – азот). Прослеживаемость аттестованных значений $\delta^{13}C_{VPDB}$ к единице величины «дельта значение отношения изотопов», воспроизводимой международной эталонной дельта шкалой отношения изотопов VPDB, обеспечена посредством применения стандартных образцов, утвержденных решением Международного Бюро Мер и Весов CIPM/104-26¹. Для градуировки эталонной установки использовались международные стандартные образцы (далее – СО): UME CRM 1312 (мед, аттестованное значение $\delta^{13}C_{VPDB}$: минус 24,095 ‰, суммарная стандартная неопределенность: 0,039)², IAEA-CH-3 (целлюлоза, аттестованное значение $\delta^{13}C_{VPDB}$: минус 27,724 ‰, суммарная стандартная неопределенность: 0,041)³, IAEA-600 (кофеин, аттестованное значение $\delta^{13}C_{VPDB}$: минус 27,771 ‰, суммарная стандартная неопределенность: 0,043)⁴, IAEA-CH-7 (полиэтилен, аттестованное значение $\delta^{13}C_{VPDB}$: минус 32,151 ‰, суммарная стандартная неопределенность: 0,050)⁵. Для контроля точности измерений использовали NBS22 (минеральное масло, аттестованное значение $\delta^{13}C_{VPDB}$:

¹ 104th meeting of the CIPM (Session I), 9 to 10 March 2015 // BIPM. URL: <https://www.bipm.org/en/committees/ci/cipm/104-1-2015>

² UME CRM 1312 Certificate of the Reference Material Honey (unadulterated) // UME TÜBİTAK. URL: https://rm.ume.tubitak.gov.tr/sertifika/ume_crm_1312_certificate.pdf

³ IAEA-CH-3 Cellulose // IAEA. URL: <https://nucleus.iaea.org/sites/ReferenceMaterials/Pages/IAEA-CH-3.aspx>

⁴ IAEA-600 Caffeine // IAEA. URL: <https://nucleus.iaea.org/sites/ReferenceMaterials/Pages/IAEA-600.aspx>

⁵ IAEA-CH-7 Polyethylene // IAEA. URL: <https://nucleus.iaea.org/sites/ReferenceMaterials/Pages/IAEA-CH-7.aspx>

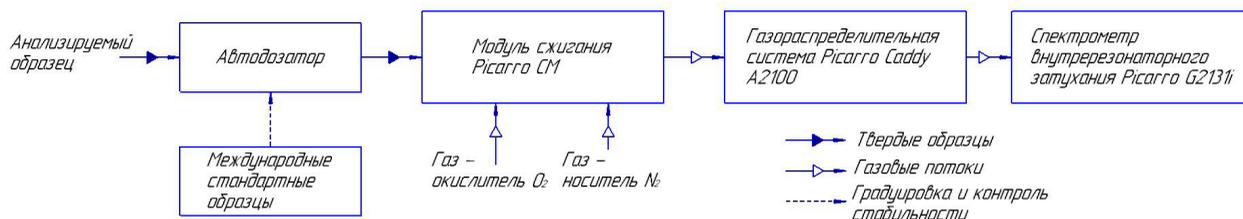


Рис. 1. Функциональная схема эталонной установки
Fig. 1 Functional block diagram of the reference installation

минус 30,03%, суммарная стандартная неопределенность: 0,04)⁶. Для взвешивания образцов использовали весы лабораторные электронные MB 210-A производства ЗАО «Сартогосм», г. С.-Петербург (далее – лабораторные весы).



Рис. 2. Внешний вид эталонной установки
Fig. 2 Appearance of the reference installation

Измерения по разработанной методике проводили в ФГУП «ВНИИМ им. Д. И. Менделеева» в течение одного месяца в 2020 г. Финальный отчет международных сличений CCQM-K167, подтвердивший полученный результат, опубликован в Международной Базе Ключевых Сличений (KCSB) в 2022 г.

Подготовка оборудования к выполнению измерений

Все используемое оборудование подготавливали к работе в соответствии с руководствами по эксплуатации. После этого проводили описанные ниже тесты для проверки исправности оборудования и достижения наилучших метрологических характеристик. Обоснование выполняемых тестов и факторы, формирующие бюджет неопределенности измерений, приведены в разделе «Результаты и обсуждения».

Перед началом работы на эталонной установке к модулю сжигания подключали азот и кислород, настраивали входное давление и проводили проверку на утечку газов в соответствии с руководством по эксплуатации на модуль сжигания, осуществляли стандартную настройку расхода азота и кислорода. Однако в процессе эксплуатации выяснилось, что установленный расход кислорода с течением времени менялся. Поэтому для

⁶ NIST RM 8539 NBS22 oil (carbon and hydrogen isotopes in oil) // Merck. URL: <https://www.sigmaaldrich.com/RU/en/product/sial/nistrm8539>

обеспечения эффективного окисления и лучшей воспроизводимости результатов измерений расход кислорода устанавливался заново перед каждой серией измерений (примерно раз в 5 часов). Модуль сжигания устанавливали в режим нагрева окислительного реактора в соответствии с руководством по эксплуатации. Время прогрева модуля сжигания составляло не менее 12 часов. Рабочие параметры модуля сжигания в программном обеспечении модуля сжигания: «Sample delay» – 18 секунд, «Sample stop» – 10 секунд, «Oxygen stop» – 50 секунд, «Run time» – 900 секунд. Выполнялась установка рабочих параметров обработки результатов измерений в программном обеспечении «Picarro Peak Integration Software»: «Pre-trigger time» – 10 секунд, «Post-trigger time» – 120 секунд, «Threshold ratio above baseline» – 2000%, «Sample run time» – 900 секунд.

В первом тесте измеряли фоновые значения диоксида углерода в азоте. Это было необходимо для того, чтобы минимизировать влияние диоксида углерода, содержащегося в азоте на показания анализатора. Для этого газораспределительную систему Picarro Caddy A2100 (см. рис. 1) переключали из положения «атмосферный воздух» в положение «модуль сжигания». Азот проходил через модуль сжигания (при этом окислительный реактор не нагревался) и поступал в анализатор. Тест считался пройденным успешно, если показания анализатора по компоненту $^{12}\text{CO}_2$ не превышали значения 0,1 млн⁻¹.

Во втором тесте измеряли фоновые значения диоксида углерода в азоте, проходящем через нагретый модуль сжигания. Это было необходимо для того, чтобы минимизировать влияние остаточного углерода, содержащегося в окислительном реакторе на показания анализатора. Для этого модуль сжигания устанавливался в режим нагрева окислительного реактора в соответствии с руководством по эксплуатации. Время прогрева модуля сжигания составляло не менее 12 часов. Остаточный углерод в окислительном реакторе в результате нагрева окислялся до диоксида углерода и, смешиваясь с азотом, поступал в анализатор. Тест считался пройденным успешно, если показания анализатора по компоненту $^{12}\text{CO}_2$ не превышали значения 0,2 млн⁻¹.

В третьем тесте измеряли фоновые значения диоксида углерода в холостой пробе. Это было необходимо для того, чтобы минимизировать влияние диоксида углерода, содержащегося в кислороде на показания анализатора. Для этого в автодозатор ничего не загружали и запускали процесс измерений, при котором в окислительный реактор попадала порция кислорода, которая окисляла оставшиеся органические загрязнения реактора. Тест считался пройденным успешно, если

показания анализатора по компоненту $^{12}\text{CO}_2$ не превышали значения $2,5 \text{ млн}^{-1}$.

В четвертом тесте измеряли фоновые значения диоксида углерода в оловянном тигле. Это было необходимо для того, чтобы минимизировать влияние остаточного углерода, содержащегося в оловянном тигле, на показания анализатора. Для этого в автодозатор загружали оловянный тигель, но не загружали пробу. Запускали процесс измерений, при котором в окислительный реактор попадала порция кислорода, которая окисляла оставшиеся органические загрязнения реактора и оловянного тигля. Тест считался пройденным успешно, если показания анализатора по компоненту $^{12}\text{CO}_2$ не превышали значения 25 млн^{-1} .

В пятом тесте проверяли линейность анализатора по концентрациям диоксида углерода. Это было необходимо для того, чтобы оценить и устранить влияние нелинейности анализатора на результат измерений. Для этого на анализатор через газораспределительную систему Picarro Caddy A2100 подавали газовые смеси различных концентраций, но одинакового изотопного состава диоксида углерода. Для получения смесей использовали генератор газовых смесей ГГС модификации ГГС-Р, рег. № в Федеральном информационном фонде 62151–15 (далее – генератор), газовую смесь диоксида углерода в азоте ГСО 10768–2016, баллон № 66902 (0,45099%) (далее – ГСО 10768–2016), азот. Линейность анализатора проверяли в диапазоне объемных долей диоксида углерода от 2000 до 4000 млн^{-1} . Тест считался пройденным успешно, если отклонения измеренных значений от линейной зависимости не превышали значения $0,1 \text{ млн}^{-1}$.

В шестом тесте проверяли стабильность анализатора. Это было необходимо для того, чтобы оценить и устранить влияние нестабильности анализатора на результат измерений. Для этого на анализатор через газораспределительную систему Picarro Caddy A2100 подавали 10 раз одну и ту же газовую смесь (0,2% CO_2/N_2), получаемую путем разбавления ГСО 10768–2016 азотом на генераторе. Тест считался пройденным успешно, если среднеквадратическое отклонение результатов (далее – СКО) не превышало значения 0,05%.

В седьмом тесте проверяли эффективность сгорания пробы при разных температурах в модуле сжигания. Это было необходимо для того, чтобы оценить и, при необходимости, устранить влияние неполного сгорания пробы на результат измерений. Для этого в автодозатор загружали шесть проб IAEA-600. Три из них сжигали при температуре $980 \text{ }^\circ\text{C}$, другие три – при $1100 \text{ }^\circ\text{C}$. Тест считался пройденным успешно, если разность

средних арифметических значений для разных температур не превышала значения 0,1%.

При невыполнении указанных выше условий тесты повторяли. При повторном невыполнении условий выясняли причины, приводящие к неудовлетворительным результатам, и устраняли их.

Для проверки эффективности сгорания пробы в модуле сжигания в процессе измерений выполнялось два теста – седьмой и третий, причем третий тест проводился перед каждой серией измерений

Подготовка проб анализируемых и стандартных образцов

Пробы ванилина массой от 0,74 до 0,88 мг, отобранные из одного анализируемого образца, взвешивали в оловянных тиглях на лабораторных весах. Аналогичным образом поступали со стандартными образцами IAEA-600, IAEA-CH-3, IAEA-CH-7, UME CRM 1312, NBS22. Масса проб IAEA-600 составляла от 0,85 до 1,06 мг, IAEA-CH-3 – от 1,02 до 1,28 мг, IAEA-CH-7 – от 0,54 до 0,65 мг, UME CRM 1312 – от 1,32 до 2,31 мг, NBS22 – от 0,55 до 0,73 мг. Массы подобраны таким образом, чтобы объемные доли диоксида углерода в газовых смесях, образующихся после сжигания анализируемого и стандартного образца и поступающих в анализатор, не отличались больше, чем на 300 млн^{-1} и составляли от 2500 до 3500 млн^{-1} .

Оловянные тигли с пробами плотно заворачивали до сжатого состояния кубической формы, чтобы максимально устранить из тигля атмосферный воздух. Для одной серии измерений готовили две пробы каждого стандартного образца и одну – анализируемого образца ванилина.

Порядок выполнения измерений

При выполнении измерений в лаборатории соблюдали следующие условия:

- температура воздуха от 22 до $25 \text{ }^\circ\text{C}$;
- атмосферное давление от 99 до 103 кПа ;
- относительная влажность воздуха не более 60%.

Запакованные в оловянные тигли пробы помещали в автодозатор, который в автоматическом режиме подавал их в окислительный реактор модуля сжигания, нагретый до $980 \text{ }^\circ\text{C}$ или $1100 \text{ }^\circ\text{C}$, в котором происходило их окисление до CO_2 , H_2O , NO_x , SO_x в потоке азота (расход 100 мл/мин) и кислорода (расход 30 мл/мин). Окислительный реактор представлял собой полую трубку из кварцевого термостойкого стекла, заполненную оксидом хрома, медной проволокой и посеребренным оксидом кобальта, разделенными между собой

прослойками из кварцевой ваты. Оксид хрома использовался для более эффективного окисления проб. Газовая смесь азота, кислорода и продуктов окисления (CO_2 , H_2O , NO_x , SO_x) проходила через медную проволоку для удаления NO_x и кислорода, затем через посеребренный оксид кобальта для удаления SO_x . Полученная газовая смесь CO_2 , H_2O и азота проходила через ловушку для удаления H_2O – стеклянную полую трубку, заполненную перхлоратом магния и кварцевой ватой, поступала в газораспределительную систему Picarro Caddy A2100, содержащую два расширительных объема в виде стальных цилиндров Swagelok (50 мл), и далее – в анализатор для измерений.

Каждая серия измерений, представленная в табл. 1, представляла из себя последовательность измерений следующих образцов: Холостая проба – Контрольный образец (ацетанилид Thermo Fisher Scientific) – Стандартный образец № 2 – Стандартный образец № 1 – Анализируемый образец – Стандартный образец № 2 – Стандартный образец № 1.

Обработка результатов измерений

Результат измерения отношения стабильных изотопов углерода в анализируемой пробе ванилина ($\delta^{13}\text{C}_{\text{VPDB}}$, ‰) вычисляли по следующей формуле:

$$\delta^{13}\text{C}_{\text{VPDB}} = \frac{X_1^{\text{II}} - X_2^{\text{II}}}{X_1^{\text{II}} - X_2^{\text{II}}} (X_A^{\text{II}} - X_1^{\text{II}}) + X_1^{\text{II}}, \quad (1)$$

где X_1^{II} – значение отношения изотопов углерода, указанное в паспорте первого CO (из двух, указанных в разделе «Материалы и Методы»),

X_2^{II} – значение отношения изотопов углерода, указанное в паспорте второго CO (из двух, указанных в разделе «Материалы и Методы»),

X_A^{II} – измеренное значение отношения изотопов углерода в анализируемой пробе, получаемое путем внесения поправки, связанной с нелинейностью анализатора по концентрациям диоксида углерода (см. пятый тест в разделе «Подготовка оборудования к выполнению измерений»), в показание анализатора X_A :

$$X_A^{\text{II}} = X_A - 0,0002 \cdot (3000 - Y_A), \quad (2)$$

где X_A – показание анализатора при подаче анализируемой пробы,

Y_A – измеренное значение объемной доли диоксида углерода при подаче анализируемой пробы,

X_1^{II} – измеренное значение отношения изотопов углерода в первом CO, получаемое путем внесения поправок, связанных с дрейфом и нелинейностью анализатора по концентрациям диоксида углерода (см. пятый

тест в разделе «Подготовка оборудования к выполнению измерений»), в показание анализатора:

$$X_1^{\text{II}} = X_1^n + \frac{1}{3}(X_1^m - X_1^n) \quad (3)$$

$$X_1^n = X_{1n} - 0,0002 \cdot (3000 - Y_{1n}) \quad (4)$$

$$X_1^m = X_{1m} - 0,0002 \cdot (3000 - Y_{1m}), \quad (5)$$

где X_{1n} – показание анализатора при подаче первого CO перед подачей анализируемой пробы,

X_{1m} – показание анализатора при подаче первого CO после подачи анализируемой пробы,

Y_{1n} – измеренное значение объемной доли диоксида углерода при подаче первого CO перед подачей анализируемой пробы,

Y_{1m} – измеренное значение объемной доли диоксида углерода при подаче первого CO после подачи анализируемой пробы,

X_2^{II} – измеренное значение отношения изотопов углерода во втором CO, получаемое путем внесения поправок, связанных с дрейфом и нелинейностью анализатора по концентрациям диоксида углерода (см. пятый тест в разделе «Подготовка оборудования к выполнению измерений»), в показание анализатора:

$$X_2^{\text{II}} = X_2^n + \frac{2}{3}(X_2^m - X_2^n) \quad (6)$$

$$X_2^n = X_{2n} - 0,0002 \cdot (3000 - Y_{2n}) \quad (7)$$

$$X_2^m = X_{2m} - 0,0002 \cdot (3000 - Y_{2m}), \quad (8)$$

где X_{2n} – показание анализатора при подаче второго CO перед подачей анализируемой пробы,

X_{2m} – показание анализатора при подаче второго CO после подачи анализируемой пробы,

Y_{2n} – измеренное значение объемной доли диоксида углерода при подаче второго CO перед подачей анализируемой пробы,

Y_{2m} – измеренное значение объемной доли диоксида углерода при подаче второго CO после подачи анализируемой пробы.

Контроль точности измерений

Периодический контроль точности измерений проводили с использованием контрольного образца, в качестве которого был выбран международный стандартный образец NBS22.

Отклонение измеренного по данной методике значения отношения изотопов углерода в контрольном

образце $\delta^{13}C_{VPDB}^{изм}$ от значения $\delta^{13}C_{VPDB}^{пасп}$, указанного в паспорте, должно удовлетворять условию

$$|\delta^{13}C_{VPDB}^{изм} - \delta^{13}C_{VPDB}^{пасп}| \quad (9)$$

При невыполнении условия (9) контрольную процедуру повторяют. При повторном невыполнении условий выясняют причины, приводящие к неудовлетворительным результатам, и устраняют их.

Результаты и обсуждения

Результаты измерений отношения изотопов углерода в ванилине по разработанной методике представлены в табл. 1.

Каждое измеренное значение отношения изотопов углерода $\delta^{13}C_{VPDB}$ в ванилине вычисляется по формуле (1).

Источники неопределенности измерений приведены на рис. 3. Факторы, формирующие бюджет неопределенности измерений, обозначены на схеме жирным и подчеркнутым текстом. Остальные факторы минимизированы или устранены.

Первый и второй тесты, описанные в разделе «Подготовка оборудования к выполнению измерений», позволили определить значение фактора «Фоновые значения диоксида углерода в газе-разбавителе и газе-окислителе». Третий тест позволил минимизировать фактор «Чистота кварцевого реактора». Четвертый тест позволил определить значение фактора «Фоновые значения диоксида углерода в оловянном тигле».

Для устранения фактора «Эффективность сгорания» проводили седьмой тест. Для устранения факторов «Расход газа-окислителя и газа-разбавителя» и «Расход

Таблица 1. Результаты измерений отношения изотопов углерода $\delta^{13}C_{VPDB}$ в ванилине
Table 1. Measurement results of the carbon isotope ratio $\delta^{13}C_{VPDB}$ in vanillin

Номер пробы ванилина	Масса пробы ванилина, мг	Измеренное значение отношения изотопов углерода $\delta^{13}C_{VPDB}$ в ванилине, ‰	Применяемые стандартные образцы	Температура окислительного реактора, °C
1	0,760	-25,75	IAEA-600 и IAEA-CH-3	980
2	0,800	-25,80	IAEA-600 и IAEA-CH-3	980
3	0,800	-25,79	IAEA-600 и IAEA-CH-3	980
4	0,790	-25,78	IAEA-600 и IAEA-CH-3	980
5	0,880	-25,84	IAEA-600 и IAEA-CH-3	980
6	0,850	-25,85	IAEA-600 и IAEA-CH-3	980
7	0,850	-25,83	IAEA-600 и IAEA-CH-3	980
8	0,860	-25,87	IAEA-600 и IAEA-CH-3	980
9	0,860	-25,81	IAEA-600 и IAEA-CH-3	1100
10	0,870	-25,89	IAEA-600 и IAEA-CH-3	1100
11	0,870	-25,83	IAEA-600 и IAEA-CH-3	1100
12	0,850	-25,74	IAEA-CH-7 и UME CRM 1312	980
13	0,870	-25,86	IAEA-CH-7 и UME CRM 1312	980
14	0,870	-25,81	IAEA-600 и IAEA-CH-3	1100
15	0,840	-25,79	IAEA-600 и IAEA-CH-3	1100
16	0,860	-25,81	IAEA-600 и IAEA-CH-3	1100
17	0,740	-25,82	IAEA-600 и IAEA-CH-3	1100
18	0,750	-25,82	IAEA-600 и IAEA-CH-3	1100
19	0,740	-25,76	IAEA-600 и IAEA-CH-3	1100

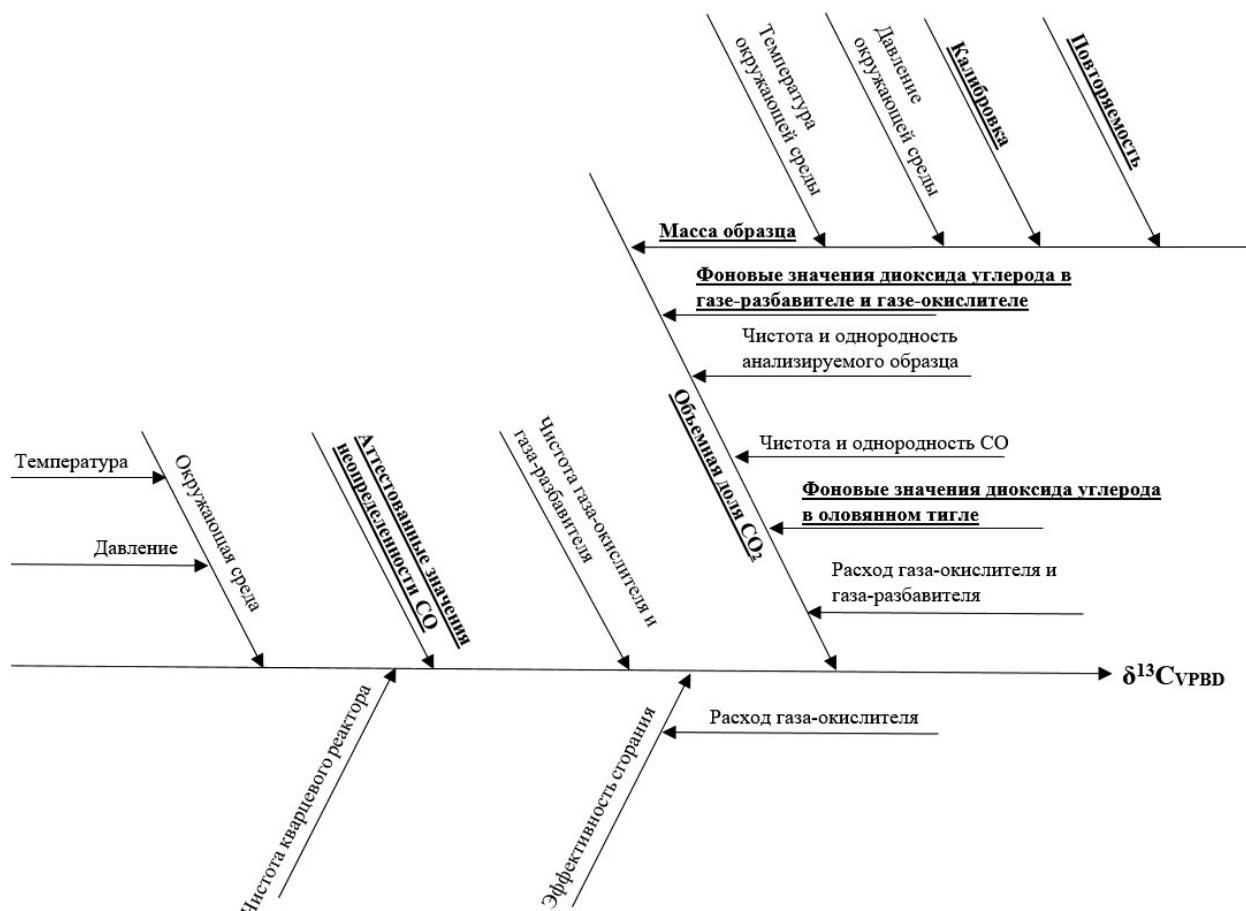


Рис. 3. Источники неопределенности измерений

Fig. 3 Sources of measurement uncertainty

газа-окислителя» осуществляли стандартную настройку расхода азота, а расход кислорода устанавливался заново перед каждой серией измерений.

Фактор «Окружающая среда» не вошел в бюджет неопределенности измерений, так как температура в измерительной ячейке анализатора в автоматическом режиме поддерживалась на уровне $45,55 \pm 0,01$ °C, давление – 18667 ± 20 Па, температура в помещении поддерживалась на уровне от 22 до 25 °C. Для устранения фактора «Чистота газа-окислителя и газа-разбавителя» проводился анализ чистоты газа-окислителя и газа-разбавителя на ГЭТ 154-2019, описанных в разделе «Материалы и методы». Факторы «Чистота и однородность анализируемого образца», «Чистота и однородность CO» не вошли в бюджет неопределенности измерений, так как высокая чистота и однородность обеспечены производителями образцов.

В источник неопределенности «Воспроизводимость измерений» вошли следующие факторы: «Калибровка», «Повторяемость».

Бюджет неопределенности измерений отношения изотопов углерода $\delta^{13}C_{VPDB}$ в ванилине представлен в таблице 2.

Основной вклад в бюджет неопределенности внесли аттестованные значения неопределенности применяемых стандартных образцов.

Линейность анализатора по концентрациям диоксида углерода, проверяемая в пятом тесте, не фигурирует в бюджете неопределенности, так как в результате измерений вносили поправки (4), (5), (7), (8), используя снятую в пятом тесте и показанную на рисунке 4 зависимость.

Нестабильность анализатора, проверяемая в шестом тесте, не фигурирует в бюджете неопределенности, так как в результате измерений вносили поправки на дрейф показаний, используя формулы (3), (6).

Разработанная методика использовалась для выполнения измерений отношения изотопов углерода $\delta^{13}C_{VPDB}$ в ванилине в рамках международных ключевых сличений CCQM-K167 [24]. Сравнение результатов

Таблица 2. Бюджет неопределенности измерений отношения изотопов углерода $\delta^{13}C_{VPDB}$ в ванилине
 Table 2 The uncertainty budget for measurements of the carbon isotope ratio $\delta^{13}C_{VPDB}$ in vanillin

Тип неопределенности	Источник неопределенности	Значение, ‰
Тип А	Воспроизводимость измерений	0,01
Тип В	Аттестованные значения неопределенности стандартных образцов	0,04
	Фоновые значения диоксида углерода в оловянном тигле, газе-разбавителе и газе-окислителе	0,01
Абсолютная суммарная стандартная неопределенность		0,045
Расширенная неопределенность (при $k=2$)		0,09

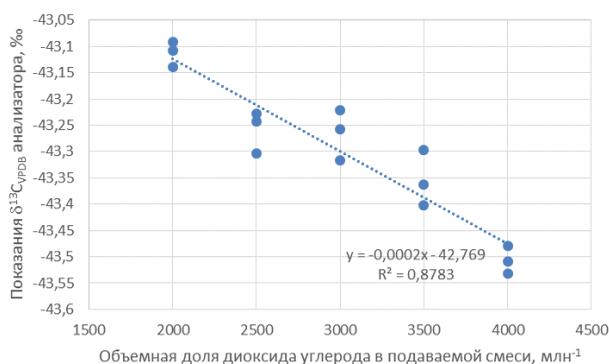


Рис. 4. Зависимость показаний анализатора $\delta^{13}C_{VPDB}$ от объемной доли диоксида углерода

Fig. 4 Dependence of the analyzer readings $\delta^{13}C_{VPDB}$ on the volume fraction of carbon dioxide

измерений по разработанной методике с результатами других участников представлено в таблице 3 и на рис. 5.

Измеренные участниками значения показаны в столбце $\delta^{13}C_{VPDB}$. Результат, полученный по разработанной нами методике, обозначен как «VNIIM». Суммарная стандартная неопределенность показана в столбце $u(x)$ и составила 0,04 ‰ для результата ФГУП «ВНИИМ им. Д. И. Менделеева». Значение расширенной неопределенности (при $k=2$) измерений $U(x)$ по разработанной методике составило 0,09 ‰. Значения DoE показывают отклонение результата измерений от опорного значения сличений. Расширенная неопределенность U_{95DoE} была рассчитана организатором сличений с помощью Байесовского метода. Значения неопределенности измерений $u(x)$, $U(x)$, U_{95DoE} по разработанной нами методике являются одними из наименьших среди участников сличений несмотря на то, что они использовали метод EA-IRMS, который традиционно считался более точным в сравнении с методом CM-CRDS.

Таблица 3. Результаты международных сличений CCQM-K167 «Измерение отношения изотопов углерода в ванилине» [24]

Table 3. Results of international comparisons CCQM-K167 «Carbon isotope delta measurements of vanillin» [24]

Наименование института	Страна	Метод	$\delta^{13}C_{VPDB}$, ‰	$u(x)$, ‰	$U(x)$, ‰	DoE	U_{95DoE}
INMETRO	Бразилия	EA-IRMS	-25,96	0,056	0,11	-0,127	0,178
JSI	Словения	EA-IRMS	-25,87	0,06	0,11	-0,037	0,180
NRC	Канада	EA-IRMS	-25,86	0,03	0,06	-0,027	0,146
NMIA	Австралия	EA-IRMS	-25,833	0,041	0,083	0,000	0,156
UME	Турция	EA-IRMS	-25,82	0,08	0,16	0,013	0,170
NIM	Китай	EA-IRMS	-25,812	0,048	0,096	0,021	0,166
VNIIM	Россия	CM-CRDS	-25,81	0,04	0,09	0,023	0,154
LGC	Великобритания	EA-IRMS	-25,72	0,05	0,11	0,113	0,166

На рис. 5 представлены значения DoE для каждого участника сличений, которые показывают отклонение результата измерений от опорного значения. Для результата, полученного по разработанной нами методике, DoE составляет 0,023 ‰, что значительно меньше заявленной расширенной неопределенности 0,09 ‰. Это подтверждает высокую точность и правильность результата измерений, полученного по разработанной нами методике.

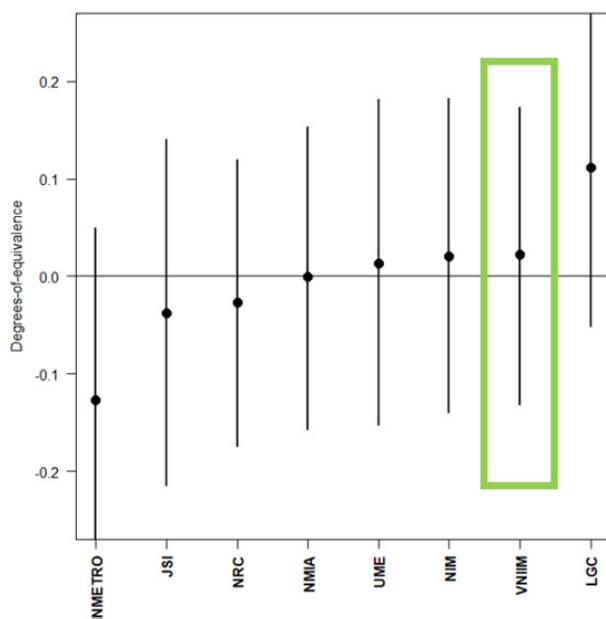


Рис. 5. Результаты международных сличений CCQM-K167 «Измерение отношения изотопов углерода в ванилине» [24]

Fig. 5 Results of international comparisons CCQM-K167 «Carbon isotope delta measurements of vanillin» [24]

Все участники сличений при подготовке оборудования к измерениям выполняли тест для проверки стабильности прибора, аналогичный пятому тесту (см. «Подготовка оборудования к выполнению измерений»). Все, кроме JSI, выполняли тест для оценки содержания примесей в газе-носителе, аналогичный первому тесту. Тест для проверки линейности прибора, аналогичный шестому, проводили JSI, LGC, NMIA, NRC. JCI и LGC выполняли тест по подстройке центра пика. LGC и NRC выполняли тест на герметичность системы EA-IRMS. NIM перед каждой серией измерений проводил следующие тесты: оценка чувствительности, проверка формы пика, повторяемость, анализ холостой пробы (аналогичный третьему тесту в разделе «Подготовка оборудования к выполнению измерений»).

Массы проб ванилина, подготавливаемых участниками сличений, находились в диапазоне от 0,069 до 0,88 мг.

Среднее значение массы пробы по участникам – 0,41 мг, что меньше среднего значения массы пробы по нашей методике – 0,81 мг.

Международные стандартные образцы, используемые участниками сличений, приведены в таблице 4. CO, используемые в рамках разработанной нами методики, – IAEA-CH-3, IAEA-600, IAEA-CH-7 – применяли еще три института – NIM, NMIA, NRC.

Положительный результат участия в международных ключевых сличениях позволил ФГУП «ВНИИМ им. Д. И. Менделеева» первым в РФ получить строку калибровочных и измерительных возможностей СМС международной базы KCDB VIPM в области измерений отношения изотопов.

Сравнительный анализ полученных результатов в рамках международных сличений CCQM-K167 подтверждает правильность и заявленную неопределенность результатов измерений, полученных по разработанной нами методике.

Таким образом, поставленная в исследовании цель достигнута: разработана методика измерений отношения изотопов углерода в ванилине методом CM-CRDS с расширенной неопределенностью (при $k=2$) менее 0,1 ‰. Для достижения поставленной цели решены следующие задачи: определены факторы, формирующие бюджет неопределенности измерений, часть из которых устранена или минимизирована путем разработки порядка подготовки оборудования и проб, порядка выполнения и контроля точности измерений, порядка обработки результатов измерений.

Результаты международных сличений CCQM-K167 подтвердили возможность измерений отношения изотопов углерода в ванилине методом CM-CRDS по разработанной методике с расширенной неопределенностью (при $k=2$) 0,09 ‰, что соответствует наилучшим измерениям, выполняемым методом EA-IRMS.

Дальнейшие исследования будут направлены на разработку методик измерений отношения изотопов углерода методом CM-CRDS в других веществах и материалах.

Заключение

В ходе проведенного исследования разработана методика измерений отношения изотопов углерода в ванилине методом CM-CRDS с расширенной неопределенностью (при $k=2$) менее 0,1 ‰. Доказано, что метод CM-CRDS позволяет выполнять измерения отношения изотопов углерода в ванилине, сравнимые по точности с методом EA-IRMS.

Для достижения поставленной цели решены следующие задачи. Определены факторы, формирующие

Таблица 4. Стандартные образцы, используемые в рамках международных сличений CCQM-K167 «Измерение отношения изотопов углерода в ванилине» [24]

Table 4. Reference materials used in the framework of international comparisons CCQM-K167 «Carbon isotope delta measurements of vanillin» [24]

Наименование CO	JSI	VNIIM	NRC	LGC	UME	NMIA	INMETRO	NIM
LGC1712				+				
USGS66				+				
IAEA-CH-6			+	+	+	+		+
BCR-657								+
USGS65	+		+					
UME1312		+						
IAEA-CH-3		+						+
USGS40				+				+
IAEA-600		+	+					+
NBS22			+		+		+	+
IAEA-CH-7		+				+		+
USGS61			+					
USGS64	+			+				
LGC1711				+				

бюджет неопределенности измерений, часть из которых устранена или минимизирована. Разработана методика измерений, включающая, подготовку оборудования и проб, порядок выполнения и контроль точности измерений, обработку результатов измерений. Результаты международных сличений CCQM-K167 подтвердили метрологические характеристики методики измерений, в частности расширенную неопределенность (при $k=2$) 0,09%.

Полученные метрологические характеристики разработанной методики измерений соответствуют самым точным измерениям отношения изотопов углерода в ванилине методом EA-IRMS и в другой пищевой продукции (мед, молоко, лимонный и кокосовый соки) методом CM-CRDS.

Достигнутый результат обладает практической значимостью, потому что подтверждает возможность применения метода CM-CRDS для осуществления контроля качества и выявления фальсифицированного ванилина.

Прослеживаемость результатов измерений к единице величины «дельта значение отношения изотопов», воспроизводимой международной эталонной дельта

шкалой отношения изотопов, обеспечена посредством применения соответствующих международных стандартных образцов, что гарантирует признание результатов измерений на международном уровне.

Дальнейшие исследования будут направлены на разработку методик измерений отношения изотопов углерода методом CM-CRDS в других веществах и материалах, анализируемых в пищевой промышленности, в том числе, для контроля качества и подтверждения безопасности соковой продукции по ТР ТС 023/2011 и алкогольной продукции по ТР ЕАЭС 047/2018.

Благодарности: Все измерения проводились с использованием оборудования научно-исследовательского отдела государственных эталонов в области физико-химических измерений № 242 ФГУП «ВНИИМ им. Д. И. Менделеева». Автор благодарит сотрудников и руководителя отдела № 242, канд. техн. наук Анну Викторовну Колобову.

Acknowledgments: All measurements were carried out using the equipment of the Research Department of State Standards in the Field of Physical and Chemical

Measurements No. 242, D. I. Mendeleyev Institute for Metrology. The author expresses his gratitude to the workers and Anna V. Kolobova, Cand. Sci. (Eng.), Head of the Research Department No. 242.

Конфликт 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.); I Всероссийской научно-практической конференции молодых ученых и специалистов «За нами будущее», (г. Санкт-Петербург, Россия, 8–10 июня 2022 г.), а также на основе доклада, представленного на Генеральной ассамблее EGU2020 (4–8 мая 2020 г.) [25]. 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 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); I All-Russian scientific-practical conference of young scientists and specialists «FUTURE IS FOR US», (St. Petersburg, Russia, June 8–10, 2022), as well as on the basis of the report presented at the EGU2020 General Assembly (May 4–8, 2020) [25]. 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. *Cienfuegos E., Casar I., Morales P.* Carbon isotopic composition of Mexican honey // Journal of Apicultural Research. 1997. Vol. 36, № 3–4. P. 169–179.
2. Lessons learned from inter-laboratory studies of carbon isotope analysis of honey / P. J. H. Dunn [et al.] // Science & Justice. 2019. Vol. 59, № 1. P. 9–19. <https://doi.org/10.1016/j.scijus.2018.08.003>
3. Multielement stable isotope ratios (H, C, N, S) of honey from different European regions / A. Schellenberg [et al.] // Food chemistry. 2010. Vol. 121, № 3. P. 770–777. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2009.12.082>
4. *Bricout J., Koziat J.* Control of the authenticity of orange juice by isotopic analysis // Journal of Agricultural and Food Chemistry. 1987. Vol. 35, № 5. P. 758–760. <https://doi.org/10.1021/jf00077a027>
5. Detecting the addition of sugar and water to wine / N. Dordevic [et al.] // Australian Journal of Grape and Wine Research. 2013. Vol. 19, № 3. P. 324–330. <https://doi.org/10.1111/ajgw.12043>
6. Application of stable isotope ratio analysis to the characterization of the geographical origin of olive oils / F. Angerosa [et al.] // Journal of Agricultural and Food Chemistry. 1999. Vol. 47, № 3. P. 1013–1017. <https://doi.org/10.1021/jf9809129>
7. Application of multielement stable isotope ratio analysis to the characterization of French, Italian, and Spanish cheeses / F. Camin [et al.] // Journal of Agricultural and Food Chemistry. 2004. Vol. 52, № 21. P. 6592–6601. <https://doi.org/10.1021/jf040062z>
8. Inferring the origin and dietary history of beef from C, N and S stable isotope ratio analysis / O. Schmidt [et al.] // Food Chemistry. 2005. Vol. 91, № 3. P. 545–549. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2004.08.036>
9. Comment on authenticity and traceability of vanilla flavors by analysis of stable isotopes of carbon and hydrogen / M. Greule [et al.] // Journal of Agricultural and Food Chemistry. 2015. Vol. 63, № 21. P. 5305–5306. <https://doi.org/10.1021/jf506172q>
10. *Hansen A. M. S., Fromberg A., Frandsen H. L.* Authenticity and traceability of vanilla flavors by analysis of stable isotopes of carbon and hydrogen // Journal of agricultural and food chemistry. 2014. Vol. 62, № 42. P. 10326–10331. <https://doi.org/10.1021/jf503055k>
11. Lessons learned from inter-laboratory studies of carbon isotope analysis of honey / P. J. H. Dunn [et al.] // Science & justice: journal of the Forensic Science Society. 2019. Vol. 59, № 1. P. 9–19. <https://doi.org/10.1016/j.scijus.2018.08.003>
12. *Chubchenko Y. K., Konopel'ko L. A.* Features of determining the isotope composition of carbon in gaseous, liquid, and solid media // Measurement Techniques. 2017. Vol. 60, № 6. P. 638–642. <https://doi.org/10.1007/s11018-017-1248-6>
13. Authentication of Indonesian coconut sugar using stable carbon isotopes / K. M. Rogers [et al.] // Food Analytical Methods. 2021. Vol. 14, № 6. P. 1250–1255. <https://doi.org/10.1007/s12161-021-01967-9>
14. *Hansen A. M. S., Fromberg A., Frandsen H. L.* Authenticity and traceability of vanilla flavors by analysis of stable isotopes of carbon and hydrogen // Journal of agricultural and food chemistry. 2014. Vol. 62, № 42. P. 10326–10331. <https://doi.org/10.1021/jf503055k>
15. *Bensaid F. F., Wietzerbin K., Martin G. J.* Authentication of natural vanilla flavorings: isotopic characterization using degradation of vanillin into guaiacol // Journal of Agricultural and Food Chemistry. 2002. Vol. 50, № 22. P. 6271–6275. <https://doi.org/10.1021/jf020316l>
16. *Bricout J., Fontes J. C., Merlivat L.* Detection of synthetic vanillin in vanilla extracts by isotopic analysis // Journal of the Association of Official Analytical Chemists. 1974. Vol. 57, № 3. P. 713–715. <https://doi.org/10.1093/jaoac/57.3.713>
17. *Hoffman P. G., Salb M.* Isolation and stable isotope ratio analysis of vanillin // Journal of Agricultural and Food Chemistry. 1979. Vol. 27, № 2. P. 352–355. <https://doi.org/10.1021/jf60222a036>
18. Economically motivated adulteration of lemon juice: cavity ring down spectroscopy in comparison with isotope ratio mass spectrometry: round-robin study / M. Mantha [et al.] // Journal of AOAC International. 2019. Vol. 102, № 5. P. 1544–1551. <https://doi.org/10.5740/jaoacint.18-0401>

19. Direct comparison of cavity ring down spectrometry and isotope ratio mass spectrometry for detection of sugar adulteration in honey samples / *M. Mantha* [et al.] // *Journal of AOAC International*. 2018. Vol. 101, № 6. P. 1857–1863. <https://doi.org/10.5740/jaoacint.17-0491>
20. SRS-lidar for ¹³C/¹²C isotops measurements environmental and food / *A. Grishkanich* [et al.] // *Sensors, Systems, and Next-Generation Satellites XXI*. 2017. Vol. 10423. P. 356–366. <https://doi.org/10.1117/12.2280016>
21. C and H stable isotope ratio analysis using solid-phase microextraction and gas chromatography-isotope ratio mass spectrometry for vanillin authentication / *M. Perini* [et al.] // *Journal of Chromatography A*. 2019. Vol. 1595. P. 168–173. <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2019.02.032>
22. Ghosh S., Lee D. G., Jung C. A comparative study on the two different methods IRMS and CRDS for estimation of $\delta^{13}\text{C}$ (‰) of honey samples // *Journal of Apiculture*. 2018. Vol. 33, № 2. P. 99–105. <https://doi.org/10.17519/apiculture.2018.06.33.2.99>
23. Problems of perfecting and metrological assurance of laser gas analyzers / *L. Konopelko* [et al.] // *International Conference Laser Optics*, St. Petersburg, 30 June 2014–04 July 2014. IEEE, 2014. P. 14545147. <https://doi.org/10.1109/LO.2014.6886390>
24. Final report on CCQM-K167: carbon isotope delta measurements of vanillin / *M. M. G. Chartrand* [et al.] // *Metrologia*. 2022. Vol. 59, № 1A. P. 08004. <https://doi.org/10.1088/0026-1394/59/1A/08004>
25. *Chubchenko I., Konopelko L.* Concentration dependence and scale linearity of the carbon isotope ratio measurement systems based on CRDS // *EGU General Assembly Conference Abstracts*. 2020. P. 17571. <https://doi.org/10.5194/egusphere-egu2020-17571>

REFERENCES

1. Cienfuegos E., Casar I., Morales P. Carbon isotopic composition of Mexican honey. *Journal of Apicultural Research*. 1997;36(3–4):169–179.
2. Dunn P. J. H., Hill S., Cowen S., Goenaga-Infante H., Sargent M., Gören A. C. et al. Lessons learned from inter-laboratory studies of carbon isotope analysis of honey. *Science & Justice*. 2019;59(1):9–19. <https://doi.org/10.1016/j.scijus.2018.08.003>
3. Schellenberg A., Chmielus S., Schlicht C., Camin F., Perini M., L. Bontempo, Heinrich K. et al. Multielement stable isotope ratios (H, C, N, S) of honey from different European regions. *Food chemistry*. 2010;121(3):770–777. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2009.12.082>
4. Bricout J., Koziat J. Control of the authenticity of orange juice by isotopic analysis. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 1987;35(5):758–760. <https://doi.org/10.1021/jf00077a027>
5. Dordevic N., Camin F., Marianella R. M., Postma G. J., Buydens L. M. C., Wehrens R. Detecting the addition of sugar and water to wine. *Australian Journal of Grape and Wine Research*. 2013;19(3):324–330. <https://doi.org/10.1111/ajgw.12043>
6. Angerosa F., Bréas O., Contento S., Guillou C., Reniero F., Sada E. Application of stable isotope ratio analysis to the characterization of the geographical origin of olive oils. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 1999;47(3):1013–1017. <https://doi.org/10.1021/jf9809129>
7. Camin F., Wietzerbin K., Cortes A. B., Haberhauer G., Lees M., Versini G. Application of multielement stable isotope ratio analysis to the characterization of French, Italian, and Spanish cheeses. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 2004;52(21):6592–6601. <https://doi.org/10.1021/jf040062z>
8. Camin F., Wietzerbin K., Cortes A. B., Haberhauer G., Lees M., Versini G. Inferring the origin and dietary history of beef from C, N and S stable isotope ratio analysis. *Food Chemistry*. 2005;91 (3) 545–549. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2004.08.036>
9. Greule M., Mosandl A., Hamilton J. T. G., Keppler F. Comment on authenticity and traceability of vanilla flavors by analysis of stable isotopes of carbon and hydrogen. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 2015;63(21):5305–5306. <https://doi.org/10.1021/jf506172q>
10. Hansen A. M. S., Fromberg A., Frandsen H. L. Authenticity and traceability of vanilla flavors by analysis of stable isotopes of carbon and hydrogen. *Journal of agricultural and food chemistry*. 2014;62(42):10326–10331. <https://doi.org/10.1021/jf503055k>
11. Dunn P. J. H., Hill S., Cowen S., Goenaga-Infante H., Sargent M., Gören A. C. et al. Lessons learned from inter-laboratory studies of carbon isotope analysis of honey. *Science & justice: journal of the Forensic Science Society*. 2019;59(1):9–19. <https://doi.org/10.1016/j.scijus.2018.08.003>
12. Chubchenko Y. K., Konopel'ko L. A. Features of determining the isotope composition of carbon in gaseous, liquid, and solid media. *Measurement Techniques*. 2017;60(6):638–642. <https://doi.org/10.1007/s11018-017-1248-6>
13. Rogers K. M., Phillips A., Fitzgerald J., Rogers P., Ferguson C., Cooper Ja. et al. Authentication of Indonesian coconut sugar using stable carbon isotopes. *Food Analytical Methods*. 2021;14(6):1250–1255. <https://doi.org/10.1007/s12161-021-01967-9>
14. Hansen A. M. S., Fromberg A., Frandsen H. L. Authenticity and traceability of vanilla flavors by analysis of stable isotopes of carbon and hydrogen. *Journal of agricultural and food chemistry*. 2014;62(42):10326–10331. <https://doi.org/10.1021/jf503055k>
15. Bensaid F. F., Wietzerbin K., Martin G. J. Authentication of natural vanilla flavorings: isotopic characterization using degradation of vanillin into guaiacol. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 2002;50(22):6271–6275. <https://doi.org/10.1021/jf020316l>
16. Bricout J., Fontes J. C., Merlivat L. Detection of synthetic vanillin in vanilla extracts by isotopic analysis. *Journal of the Association of Official Analytical Chemists*. 1974;57(3):713–715. <https://doi.org/10.1093/jaoac/57.3.713>
17. Hoffman P. G., Salb M. Isolation and stable isotope ratio analysis of vanillin. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 1979;27(2):352–355. <https://doi.org/10.1021/jf60222a036>

18. Mantha M., Kubachka K. M., Urban J. R., Dasenbrock C. O., Chernyshev A., Mark W. A. et al. Economically motivated adulteration of lemon juice: cavity ring down spectroscopy in comparison with isotope ratio mass spectrometry: round-robin study. *Journal of AOAC International*. 2019;102(5):1544–1551. <https://doi.org/10.5740/jaoacint.18-0401>
19. Mantha M., Urban J. R., Mark W. A., Chernyshev A., Kubachka K. M. Direct comparison of cavity ring down spectrometry and isotope ratio mass spectrometry for detection of sugar adulteration in honey samples. *Journal of AOAC International*. 2018;101(6):1857–1863. <https://doi.org/10.5740/jaoacint.17-0491>
20. Grishkanich A., Chubchenko Y., Elizarov V., Zhevlakov A., Konopelko L. SRS-lidar for $^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$ isotopes measurements environmental and food. *Sensors, Systems, and Next-Generation Satellites XXI*. 2017;10423:356–366. <https://doi.org/10.1117/12.2280016>
21. Perini M., Pianezze S., Strojnik L., Camin F. C and H stable isotope ratio analysis using solid-phase microextraction and gas chromatography-isotope ratio mass spectrometry for vanillin authentication. *Journal of Chromatography A*. 2019;1595:168–173. <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2019.02.032>
22. Ghosh S., Lee D. G., Jung C. A comparative study on the two different methods IRMS and CRDS for estimation of $\delta^{13}\text{C}$ (‰) of honey samples. *Journal of Apiculture*. 2018;33(2):99–105. <https://doi.org/10.17519/apiculture.2018.06.33.2.99>
23. Konopelko L., Beloborodov V., Rumiantsev D., Chubchenko Y. Problems of perfecting and metrological assurance of laser gas analyzers. In: *International Conference Laser Optics*, St. Petersburg, 30 June 2014–04 July 2014. IEEE, 2014. P. 14545147. <https://doi.org/10.1109/LO.2014.6886390>
24. Chartrand M. M. G., Chubchenko I., Dunn P. J. H., Garrido B. C., Hai L., Liu F.-H. et al. Final report on CCQM-K167: carbon isotope delta measurements of vanillin. *Metrologia*. 2022;59(1A):08004. <https://doi.org/10.1088/0026-1394/59/1A/08004>
25. Chubchenko I., Konopelko L. Concentration dependence and scale linearity of the carbon isotope ratio measurement systems based on CRDS. *EGU General Assembly Conference Abstracts*. 2020:17571. <https://doi.org/10.5194/egusphere-egu2020-17571>

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

CMC Quick search // The CIPM MRA database (KCDB) [сайт]. URL: <https://www.bipm.org/kcdb/cmc/quick-search?includedFilters=&excludedFilters=&page=0&keywords=VNIIM+isotope>

ГОСТ 32710–2014 Продукция алкогольная и сырье для ее производства. Идентификация. Метод определения отношения изотопов $^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$ спиртов и сахаров в винах и сулах = Alcoholic beverages and raw materials for its production. Identification. Method for determination of alcohols and sugars $^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$ isotopes ratio in wines and mashes. М.: Стандартинформ, 2014. 9 с.

ГОСТ 55518–2013 Продукция винодельческая. Определение состава растворенного диоксида углерода методом изотопного уравнивания = Wine products. Determination of composition of the dissolved carbon dioxide by the isotopic equilibration method. М.: Стандартинформ, 2019. 8 с.

ГОСТ 55460–2013 Продукция алкогольная. Метод определения отношения изотопов $^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$ диоксида углерода в игристых винах и напитках брожения = Alcoholic production. Identification. Method for determination the relation of isotopes $^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$ carbon dioxide in sparkling wines and fermentation drinks. М.: Стандартинформ, 2014. 8 с.

ГЭТ 154–2019 Государственный первичный эталон единиц молярной доли, массовой доли и массовой концентрации компонентов в газовых и газоконденсатных средах / институт–хранитель ВНИИМ им. Д. И. Менделеева // Федеральный информационный фонд по обеспечению единства измерений : официальный сайт. 2022. URL: <https://fgis.gost.ru/fundmetrology/registry/12/items/1365155> (дата обращения: 03.11.2022).

ТР ТС 023/2011 Технический регламент Таможенного союза. Технический регламент на соковую продукцию из фруктов и овощей // электронный фонд нормативно-технической и нормативно-правовой информации Консорциума «Кодекс» [сайт]. URL: <https://docs.cntd.ru/document/902320562>

ТР ЕАЭС 047/2018 Технический регламент Евразийского экономического союза «О безопасности алкогольной продукции» // Электронный фонд нормативно-технической и нормативно-правовой информации Консорциума «Кодекс» [сайт]. URL: <https://docs.cntd.ru/document/551893590>

ФР.1.31.2012.13424 Методика измерений отношения изотопов $^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$ этанола в пиве и пивных напитках методом изотопной масс-спектрометрии // Федеральный информационный фонд по обеспечению единства измерений : официальный сайт. URL: <https://fgis.gost.ru/fundmetrology/registry/16/items/282517> (дата обращения: 03.11.2022).

ФР.1.31.2013.15529 Методика устанавливает процедуру определения отношения изотопов $^{18}\text{O}/^{16}\text{O}$ экзогенной и эндогенной воды в винах и сулах // Федеральный информационный фонд по обеспечению единства измерений : официальный сайт. URL: <https://fgis.gost.ru/fundmetrology/registry/16/items/281364> (дата обращения: 03.11.2022).

ФР.1.31.2014.17273 Методика измерений отношения изотопов углерода $^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$ в спиртных напитках виноградного происхождения методом изотопной масс-спектрометрии // Федеральный информационный фонд по обеспечению единства измерений : официальный сайт. URL: <https://fgis.gost.ru/fundmetrology/registry/16/items/280000> (дата обращения: 03.11.2022).

ФР.1.31.2016.24753 Методика измерений отношения изотопов кислорода, $^{18}\text{O}/^{16}\text{O}$ экзогенной и эндогенной воды в винах и сулах методом изотопной масс-спектрометрии // Федеральный информационный фонд по обеспечению единства измерений : официальный сайт. URL: <https://fgis.gost.ru/fundmetrology/registry/16/items/298716> (дата обращения: 03.11.2022).

ФР.1.31.2016.24962 Методика измерений отношений изотопов этанола в коньяках и коньячных дистиллятах методом изотопной масс-спектрометрии // Федеральный информационный фонд по обеспечению единства измерений : официальный сайт. URL: <https://fgis.gost.ru/fundmetrology/registry/16/items/298746> (дата обращения: 03.11.2022).

ФР.1.31.2017.28360 Методика измерений отношений изотопов углерода, кислорода, водорода этанола для выявления присутствия синтетического спирта в алкогольной продукции, а также в спиртосодержащих пищевых ароматизаторах методом изотопной масс-спектрометрии // Федеральный информационный фонд по обеспечению единства измерений : официальный сайт. URL: <https://fgis.gost.ru/fundmetrology/registry/16/items/299163> (дата обращения: 03.11.2022).

ФР.1.31.2018.31997 Методика измерений отношения изотопов кислорода $^{18}\text{O}/^{16}\text{O}$ водной компоненты сидров и пуаре методом изотопной масс-спектрометрии // Федеральный информационный фонд по обеспечению единства измерений : официальный сайт. URL: <https://fgis.gost.ru/fundmetrology/registry/16/items/495958> (дата обращения: 03.11.2022).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ

Чубченко Ян Константинович – канд. тех. наук, старший научный сотрудник научно-исследовательского отдела госэталонов в области физико-химических измерений, ФГУП «ВНИИМ им. Д. И. Менделеева»
Россия, 190005, г. Санкт-Петербург, Московский пр., д. 19
e-mail: ycc@b10.vniim.ru
<https://orcid.org/0000-0002-3408-5116>

INFORMATION ABOUT THE AUTHOR

Ian K. Chubchenko – Cand. Sci. (Eng.), Senior Researcher of the Research Department of State Standards in the Field of Physical and Chemical Measurements, D. I. Mendeleev Institute for Metrology
19 Moskovskiy ave., St. Petersburg, 190005, Russia
e-mail: ycc@b10.vniim.ru
<https://orcid.org/0000-0002-3408-5116>

СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ АНАЛИЗА ВЕЩЕСТВ И МАТЕРИАЛОВ

Обзорная статья

УДК 57.083.3:616–097:613.26:613.28

<https://doi.org/10.20915/2077-1177-2023-19-3-145-158>



О разработке метрологического обеспечения идентификации и количественного определения содержания неинфекционных пищевых аллергенов животного или растительного происхождения в пищевых продуктах

О. Е. Первухина¹ ✉, А. С. Сергеева¹ , М. П. Крашенинина¹, В. В. Студенок¹ , Е. С. Машков¹,
П. А. Петухов², В. Н. Майгурова²

¹ УНИИМ – филиал ФГУП «ВНИИМ им. Д. И. Менделеева», г. Екатеринбург, Россия

✉ pervuhinaoe@uniim.ru

² ООО «ХЕМА», г. Москва, Россия

Аннотация: В соответствии с ТР ТС 022/2011 «Пищевая продукция в части ее маркировки» наличие аллергенов в составе пищевых продуктов подлежит обязательному контролю. Работы по созданию комплекса метрологического обеспечения идентификации и количественного определения содержания неинфекционных пищевых аллергенов животного или растительного происхождения в пищевых продуктах включают разработку и аттестацию методик идентификации и количественного определения; проведение межлабораторных сравнительных (сличительных) испытаний; создание и испытание в целях утверждения типа стандартных образцов.

В рамках настоящего исследования выполнены работы по разработке и аттестации методик идентификации и количественного определения содержания неинфекционных пищевых аллергенов животного (коровье молоко, куриное яйцо, рыба и морепродукты) происхождения в пробах всех видов пищевых продуктов и объектов, связанных с требованиями к пищевой продукции, смывов, отбираемых с рабочих поверхностей при проведении производственного контроля, с помощью наборов реагентов для иммуноферментного анализа производства ООО «ХЕМА».

Аттестация методик количественного анализа в соответствии с требованиями законодательства в области обеспечения единства измерений проведена с применением импортных референтных материалов пищевых аллергенов. Нижние пределы чувствительности (пределы обнаружения) наличия или отсутствия антигенов по массе белка аллергена составили от 0,001 ррб до 5 ррт. Разработанные методики позволяют обеспечить безопасность пищевых продуктов при установлении соответствия продукции требованиям законодательства о техническом регулировании.

Ключевые слова: пищевая аллергия, аллергены, методика измерений, тест-система, иммуноферментный анализ

Ссылка при цитировании: О разработке метрологического обеспечения идентификации и количественного определения содержания неинфекционных пищевых аллергенов животного или растительного происхождения в пищевых продуктах / О. Е. Первухина [и др.] // Эталоны. Стандартные образцы. 2023. Т. 19, № 3. С. 145–158. <https://doi.org/10.20915/2077-1177-2023-19-3-145-158>

Статья поступила в редакцию 26.01.2023; одобрена после рецензирования 21.02.2023; принята к публикации 25.04.2023.

MODERN METHODS OF ANALYSIS OF SUBSTANCES AND MATERIALS

Research Article

On the Development of Metrological Support for the Identification and Quantitative Determination of the Content of Non-infectious Food Allergens of Animal or Plant Protein Origin in Food Products

Olesya E. Pervukhina¹ ✉, Anna S Sergeeva¹ , Maria P. Krasheninina¹, Valeria V. Studenok¹ , Evgenii S. Mashkov¹, Pavel A. Petukhov², Valentina N. Maigurova²

¹ UNIIM – Affiliated Branch of the D. I. Mendeleev Institute for Metrology, Yekaterinburg, Russia
✉ pervuhinaoe@uniim.ru

² XEMA LLC, Moscow, Russia, e-mail: onco.xema@gmail.ru

Abstract: In accordance with TR CU022/2011 «Food products in terms of their labeling», the content of allergens in food products is subject to mandatory control. Work on the creation of a metrological support complex for the identification and quantitative determination of the content of non-infectious food allergens of animal or plant protein origin in food products includes the development and certification of methods for identification and quantitative determination; conducting inter-laboratory comparisons; creation and testing for type approval of reference materials.

Within the framework of this research, work was carried out on the development and certification of methods for identifying and quantifying the content of non-infectious food allergens of plant (gluten, peanuts, nuts, soybeans) and animal (cow's milk, chicken eggs, fish and seafood) protein origin in samples of all kinds of food products and objects related to the requirements for food products, swabs taken from work surfaces during production control using reagent kits for enzyme-linked immunosorbent assay produced by XEMA LLC.

Certification of quantitative analysis methods in accordance with legal requirements in the field of ensuring the uniformity of measurements was conducted using imported reference materials of food allergens. The lowest sensitivity limits (detection limits) of the presence or absence of antigens by allergen protein weight ranged from 0.001 ppb to 5 ppm. The developed methods make it possible to ensure the safety of food products when establishing the conformity of products with the requirements of the legislation on technical regulation.

Keywords: food allergy, allergens, measurement technique, test system, enzyme-linked immunosorbent assay

For citation: On the development of metrological support for the identification and quantitative determination of the content of non-infectious food allergens of animal or plant protein origin in food products. *Measurement Standards. Reference Materials.* 2023;19(3):145–158. <https://doi.org/10.20915/2077-1177-2023-19-3-145-158>.

The article was submitted 26.01.2023; approved after reviewing 21.02.2022; accepted for publication 25.04.2023.

Введение

Под аллергией сегодня принято понимать проявления повышенной чувствительности иммунной системы организма к аллергену (антигену) при повторном с ним контакте. При пищевой аллергии такая реакция

возникает при употреблении пищевых продуктов, в которых главными аллергенами являются белки, как простые, так и сложные (например, гликопротеины), реже – полипептиды (гаптены), которые, соединяясь с белками пищи, приобретают свойство иммуногенности [1].

Способность пищевого белка выступать в роли аллергена зависит от наличия в его составе «эпитопа». Это участок макромолекулы аллергена, который распознается иммунной системой [1]. Таким образом, эпитоп определяет специфичность и индуцирует антительный ответ [1, 2]. В соответствии с Международным пищевым кодексом¹ [3] к продуктам питания с наиболее выраженными аллергенными свойствами относят: коровье молоко, куриное яйцо, пшеница, арахис, орехи, соевые бобы, рыба и морепродукты (ракообразные и моллюски). Перечисленные продукты составляют так называемую «большую восьмерку аллергенов».

В ответ на употребление этих продуктов могут развиваться как легкой (крапивница), так и тяжелой степени тяжести аллергические реакции, такие как молниеносная и жизнеугрожающая пищевая анафилаксия. В отдельных случаях системная реакция может возникать при минимальном количестве аллергена, к примеру, при вдыхании запаха арахиса или при поступлении аллергенов с грудным молоком. У некоторых пищевых аллергенов есть способность изменять свои антигенные свойства в процессе кулинарной обработки продуктов, при воздействии на них ферментов или, уже при попадании в организм, пищеварительных соков. Так, денатурация белка при нагревании продукта приводит к тому, что одни продукты теряют аллергенность, а другие, напротив, становятся более аллергенными [1, 4–6], например, арахис при обжарке усиливает аллергенность, а некоторые белки коровьего молока и куриного яйца разрушаются и наоборот – теряют это свойство.

При наличии аллергической реакции на какой-либо продукт человеку необходимо обратиться в лечебное учреждение. Далее врач собирает анамнез для уточнения и установления «виновного» пищевого продукта и предлагает пациенту пройти кожные тесты, которые дают быстрый результат при минимуме затрат. Однако получаемые результаты часто являются ложноположительными вследствие перекрестной реактивности [7]. Впоследствии пациент вынужден придерживаться определенной диеты, которая полностью исключает употребление пищи, содержащей аллерген, и покупать продукты, на которых указано отсутствие аллергена. В соответствии с требованиями Технического регламента Таможенного союза ТР ТС 022/2011 «компоненты, в том

числе пищевые добавки, ароматизаторы, биологически активные добавки, употребление которых может вызвать аллергические реакции или противопоказано при отдельных видах заболеваний, указываются в составе пищевой продукции независимо от их количества». Таким образом, наличие аллергенов в составе пищевых продуктов подлежит обязательному контролю. При этом следует также учитывать, что непреднамеренное присутствие аллергена в пищевом продукте может быть результатом перекрестной контаминации аллергена по всей цепочке поставок, в процессах хранения, транспортировки и производственных процессов [8].

С развитием иммунологии совершенствуются методы диагностики пищевых аллергенов в продуктах питания. Особое внимание при разработке метода уделяется чувствительности и специфичности для более точного обнаружения конкретного аллергена. На данный момент существует множество методов анализа, которые можно условно разделить на 4 большие группы: масс-спектрометрия, методы на основе нуклеиновых кислот, биосенсоры и иммуноаналитические [7].

Масс-спектрометрия – метод идентификации и исследования веществ, в основе которого лежит ионизация атомов (молекул) в составе вещества и последующая регистрация спектра масс образовавшихся ионов. Существенное отличие масс-спектрометрии от других аналитических спектральных, например, оптических методов состоит в том, что оптические методы детектируют излучение или поглощение энергии молекулами или атомами, а масс-спектрометрия – непосредственно сами частицы вещества [9, 10]. Метод обладает довольно высокой чувствительностью, однако является дорогостоящим из-за стоимости оборудования для проведения анализа.

Методы на основе нуклеиновых кислот – аналитические методы, основанные на обнаружении генов, которые кодируют целевой антиген. Эти методы имеют важное преимущество по сравнению с обнаружением антигена, так как идентифицирует ген – более устойчивую молекулу даже после воздействия факторов (высокая температура, ферментация, кислотность и т. д.). Среди этих методов наиболее часто используемым является метод полимеразной цепной реакции – ПЦР [11]. К ограничениям относятся влияние на результат определения термообработки вследствие разрушения обнаруживаемой ДНК, сложности в разграничении разных продуктов (например, яйца и курица содержат одинаковый генетический материал), невозможность обнаружения некоторых аллергенов при низких концентрациях (например, яйцо и молоко).

¹ Codex Alimentarius: International Food Standards. Code of practice on food allergen management for food business operators CXC 80-2020 // Food and Agriculture Organization. URL: https://www.fao.org/faowhocodexalimentarius/shproxy/en/?lnk=1&url=https%253A%252F%252Fworkspace.fao.org%252Fsites%252Fcodex%252Fstandards%252FCXC%2B80-2020%252FCXC_080e.pdf

Биосенсоры – комбинированные устройства, состоящие из биохимически или биологически активного компонента (биокомпонента фермента, антитела, антигена, микроорганизма, биологической мембраны) и электронного преобразователя. Преимуществом биосенсоров является высокая специфичность биокомпонента, а также его способность осуществлять узнавание без дополнительных затрат энергии (повышения температуры, наложения потенциала и т. д.) [12, 13]. Ограничения использования связаны с медленной скоростью реакции, невысокой воспроизводимостью и стабильностью, трудностью получения биоорганических материалов постоянного состава, чувствительностью к действию высоких и низких температур, бактерицидных загрязнений.

Иммуноаналитические методы диагностики основаны на взаимодействии антиген-антитело. Среди иммуноаналитических методов наиболее широко применяемым является иммуноферментный анализ [7] как чувствительный и недорогостоящий метод анализа. Существует конкурентный и неконкурентный методы иммуноферментного анализа. Разница между двумя методами в том, что на первой стадии конкурентного метода присутствует не только сам антиген, но и его аналог, то есть два антигена конкурируют за связывание с антителами. В неконкурентном методе отсутствуют аналог целевого аллергена и конкуренция за связывание с антителом, также этот метод отличается более высокой аналитической чувствительностью и простотой постановки анализа. В настоящее время иммуноферментный анализ является международно признанным и наиболее часто применяемым методом для рутинного выявления аллергенов в пищевых продуктах [3].

ООО «ХЕМА» (г. Москва) разработало наборы реагентов, которые позволяют провести идентификацию и количественное определение содержания неинфекционных пищевых аллергенов белкового растительного и животного происхождения в пробах всех видов пищевых продуктов и объектов, связанных с требованиями к пищевой продукции, смывов, отбираемых с рабочих поверхностей при проведении производственного контроля, методом иммуноферментного анализа. Согласно действующему законодательству в области технического регулирования (№ 184–ФЗ О техническом регулировании), оценка соответствия продукции обязательным требованиям должна осуществляться с применением аттестованных методик измерений.

С 2016 года специалисты УНИИМ-филиала ФГУП «ВНИИМ им. Д. И. Менделеева» проводят работы по метрологическому обеспечению метода иммуноферментного анализа с использованием имеющейся

инструментальной и эталонной базы [14, 15]. В результате накопленного опыта был разработан единый методический подход к разработке комплекса метрологического обеспечения измерений, проводимых методом иммуноферментного анализа [16], включающего следующие работы: 1) разработка и аттестация методик идентификации и количественного определения; 2) проведение межлабораторных сравнительных (слепых) испытаний; 3) создание и испытание стандартных образцов состава аллергенов в целях утверждения типа. Перечисленные исследования внесли серьезный вклад в обеспечение безопасности пищевой продукции, повышения качества жизни людей и выявления фальсифицированных продуктов, однако по-прежнему актуальной является проблема количественного определения аллергенов.

Целью настоящего исследования является разработка и аттестация методик идентификации и количественного определения содержания неинфекционных пищевых аллергенов белкового животного или растительного происхождения в пробах всех видов пищевых продуктов и объектов, связанных с требованиями к пищевой продукции, смывов, отбираемых с рабочих поверхностей при проведении производственного контроля

Материалы и методы

Описание метода иммуноферментного анализа

В наборах реагентов ООО «ХЕМА» используется неконкурентный (сэндвич) иммуноферментный метод, обладающий самым высоким уровнем чувствительности и специфичности из-за использования пары совпадающих антител [17]. В лунки микропланшета, на поверхности которых адсорбированы специфические антитела против аллергена, вносят исследуемую пробу. Антиген из пробы связывается с антителами на поверхности лунки. Не связавшийся материал удаляется отмывкой. В лунки вносят вторые антитела к этому же антигену, меченные конъюгатом с пероксидазой. После повторной отмывки активность фермента проявляется добавлением хромоген-субстратной смеси, стоп-раствора и подвергается измерению оптической плотности на спектрофотометре на длине волны 450 нм, бланк спектрофотометра (фоновый раствор) выставляют по нулевому калибратору. Схема неконкурентного (сэндвич) иммуноферментного метода представлена на рис. 1.

Методика измерений массовой доли аллергена в пробах основана на зависимости оптической плотности исследуемого раствора на длине волны 450 нм от массовой доли аллергена. Для построения калибровочной характеристики используются калибровочные

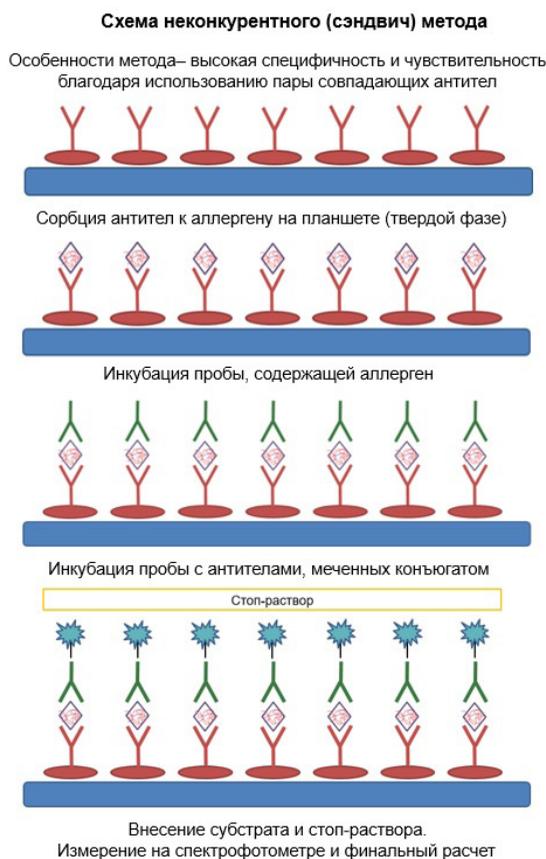


Рис. 1. Схема неконкурентного (сэндвич) иммуноферментного метода

Fig. 1. The scheme of the non-competitive (sandwich) enzyme-linked immunosorbent assay

растворы, содержащие исследуемые аллергены, входящие в набор реагентов производства ООО «ХЕМА». Калибровочный график представляет линейную пропорциональную зависимость, описываемую полиномом первого порядка.

Порядок аттестации методик измерений

При проведении аттестации методик количественного определения содержания неинфекционных пищевых аллергенов белкового животного или растительного происхождения в пищевых продуктах (методик измерений) использовалось следующее оборудование: анализатор иммунологический Multiskan FC фирмы Thermo Scientific, весы неавтоматического действия I класса точности CPA225D фирмы Sartorius, лабораторная центрифуга CM 6MT фирмы ELMi, автоматические дозаторы фирмы Biohit, набор мерной посуды.

В качестве образцов для оценивания показателей точности методики измерений содержания глютен

применяли рабочие пробы муки, крупы, отрубей и изделий макаронных. Показатели правильности результатов измерений были оценены расчетно-экспериментальным методом оценки показателей качества методики анализа (в виде характеристики погрешности ее составляющих) по Приложению В РМГ 61–2010.

С целью закрытия области применения методик измерений был проведен анализ групп ОКПД 2 (общероссийский классификатор продуктов по видам экономической деятельности), и в качестве образцов для оценивания были выбраны наиболее характерные представители из каждой группы, заведомо не содержащие или предположительно не содержащие исследуемые аллергены – 34 рабочие пробы, а именно – рабочие пробы пищевых продуктов и продовольственного сырья: ячмень, семена кунжута, рис коричневый, фарш куриный из филе грудки, фарш из говядины, фарш из свинины, креветка варено-мороженая, филе трески мороженое, мидия варено-мороженая, томат консервированный, ананас консервированный, лисички замороженные, молоко безлактозное 0,5% жирности, сыр российский, творог 9% жирности, мука ржаная, отруби овсяные, мука гречневая, галеты мультизлаковые, пирожное бисквитное, крупа кускус, шоколад молочный, яйцо вареное куриное, смесь сухая молочная для питания детей, пудинг шоколадный, изолят сывороточного белка, каша овсяная быстрого приготовления, молоко овсяное, молоко на рисовой основе со вкусом кокоса, молоко миндальное, ароматизатор «Ваниль», пищевая добавка «Сухой животный фермент Клеричи (Clerici) (химозин/пепсин)», крахмал кукурузный, а также смывы с рабочих поверхностей.

Пробы продуктов и продовольственного сырья отбирали в соответствии с ГОСТами на анализируемый вид пищевой продукции, либо иной нормативной и (или) технической документацией по отбору проб, действующей на предприятии. Далее готовили экстракты проб в соответствии с инструкциями к тест-системам, реализующим метод ИФА.

Показатели прецизионности методики измерений оценены по результатам межлабораторного эксперимента с участием пяти лабораторий, организованного в соответствии с ГОСТ Р 5725-2-2002. Оценка показателей правильности количественных методик измерений выполнена с применением метода добавок в соответствии с положениями РМГ 61–2010. Растворы, используемые для введения добавок, готовили путем разбавления точно известной навески импортных референтных материалов пищевых аллергенов:

– чистое вещество состава соевого ингибитора трипсина (Trypsin inhibitor from Glycine max (soybean), Product

Number: T9128, Партия № SLBR5919V) в сухой форме 1,0 г с массовой долей основного вещества 100,00 %, производства фирмы Sigma Aldrich;

– чистое вещество состава суммы казеинов фракций $\alpha s1$, $\alpha s2$, β и κ (Casein from bovine milk – powder, CAS № 9000-71-9, Product Number: C3400, Batch Number: № SLBZ2763) в сухой форме 1,0 г с массовой долей основного вещества 91,23 %, производства фирмы Sigma Aldrich.

Дополнительно, путем проведения эксперимента, были установлены пределы обнаружения методик идентификации неинфекционных пищевых аллергенов белкового животного или растительного происхождения в пробах пищевых продуктов и смывах с рабочих поверхностей.

Результаты и их обсуждение

В 2018–2022 гг. в рамках продолжения совместных работ ООО «ХЕМА» и УНИИМ – филиала ФГУП «ВНИИМ им. Д. И. Менделеева» по метрологическому обеспечению контроля качества и безопасности пищевой продукции [14, 15] проведены работы по разработке, аттестации и проверке применимости методики измерений содержания глютена в продуктах переработки зерна методом иммуноферментного анализа с помощью набора реагентов «ГЛИАДИН-ИФА» производства ООО «ХЕМА», а также подготовлена серия документов под общим названием «Методики идентификации и количественного определения содержания неинфекционных пищевых аллергенов белкового растительного и животного происхождения в пробах всех видов пищевых продуктов и объектов, связанных с требованиями к пищевой продукции, смывов, отбираемых с рабочих поверхностей при проведении производственного контроля, с помощью наборов реагентов для иммуноферментного анализа производства ООО «ХЕМА».

Методика измерений содержания глютена в продуктах переработки зерна методом иммуноферментного анализа с помощью набора реагентов «ГЛИАДИН-ИФА» производства ООО «ХЕМА» разработана в ходе развития документа ГОСТ 33838–2016².

В соответствии с документом Комиссии Кодекса Алиментариус [18] глютен определяется как белковая фракция пшеницы, ржи, ячменя, овса или их гибридов и производные из этой белковой фракции, которые могут быть непереносимы некоторыми людьми. Глютен состоит из двух фракций – проламинов и глютелинов. Содержание глютена напрямую зависит от содержания фракции проламинов.

Диапазон измерений массовой доли глютена составляет от 2,0 до 100,0 млн-1 (мг/кг) включительно. Метрологические характеристики методики измерений приведены в табл. 1.

Приложение А содержит методику качественного анализа проб на наличие или отсутствие глютена с помощью иммунохроматографической тест-полоски из набора «ХЕМАТест ГЛЮТЕН» производства ООО «ХЕМА».

«ХЕМАТест ГЛЮТЕН» основан на использовании пары моноклональных антител и позволяет определить глиадин (основной компонент глютена) и связанные с ним проламины (горлеин и секалин), которые составляют около 50 % общего содержания глютена с высокой чувствительностью и специфичностью, в том числе после продолжительной тепловой обработки пищевых продуктов.

Чувствительность «ХЕМАТест ГЛЮТЕН» (предел обнаружения) и диапазон определения в экстракте,

² Методика измерений содержания глютена в продуктах переработки зерна методом иммуноферментного анализа с помощью набора реагентов «ГЛИАДИН-ИФА» производства ООО «ХЕМА» // Федеральный информационный фонд по обеспечению единства измерений : официальный сайт. URL: <https://fgis.gost.ru/fundmetrology/registry/16/items/1386259>

Таблица 1. Значения показателей точности, правильности, повторяемости и воспроизводимости методики измерений массовой доли глютена

Table 1. Accuracy, correctness, repeatability and reproducibility values of the gluten mass fraction measurement technique

Показатель повторяемости (относительное среднее квадратическое отклонение повторяемости), $\sigma_{R\phi}$, %	Показатель воспроизводимости (относительное среднее квадратическое отклонение воспроизводимости единичного результата измерений), $\sigma_{R\phi}$, %	Показатель правильности (границы относительной неисключенной систематической погрешности измерений при доверительной вероятности $P=0,95$), $\pm\delta_{\phi}$, %	Показатель точности (границы относительной погрешности при доверительной вероятности $P=0,95$), $\pm\delta_{\phi}$, %
10,0	15,0	6,6	30,0

подготовленном согласно процедуре, описанной в методике (соотношение масса/объем 1:10), для различных проламинов приведена в табл. 2.

Методики качественного и количественного анализа глютена в продуктах переработки зерна подтвердили свою применимость по результатам межлабораторных сравнительных (сличительных) испытаний по определению показателей качества макаронных изделий, организованных в соответствии с ГОСТ ISO/IEC17043–2013. Начаты работы по разработке стандартного образца [19].

Методика измерений может быть использована для подтверждения соответствия продукции обязательным требованиям, установленным в техническом регламенте Таможенного союза ТР ТС 027/2012.

Первый документ серии «Методики идентификации и количественного определения содержания неинфекционных пищевых аллергенов белкового растительного происхождения в пробах всех видов пищевых продуктов и объектов, связанных с требованиями к пищевой продукции, смывов, отбираемых с рабочих поверхностей при проведении производственного контроля, с помощью наборов реагентов для иммуноферментного анализа производства ООО «ХЕМА». Часть 1» включает следующие методики качественного и количественного анализа неинфекционных пищевых аллергенов белкового растительного происхождения:

1) *методика качественного скринингового анализа на наличие или отсутствие антигена соевого ингибитора трипсина в исследуемых пробах с помощью набора реагентов «ХЕМАТест Соя»*

Методика распространяется на пробы всех видов пищевых продуктов и объектов, связанных с требованиями к пищевой продукции, возникающих в процессе ее производства (изготовления), хранения, перевозки (транспортирования), реализации и утилизации, а также смывов, отбираемых с рабочих поверхностей при проведении производственного контроля, и устанавливает процедуру качественного скринингового анализа исследуемых проб на наличие или отсутствие антигена

соевого ингибитора трипсина с помощью иммунохроматографической тест-полоски из набора «ХЕМАТест Соя» производства ООО «ХЕМА».

Соевые ингибиторы трипсина (далее – СИТ) – это белки, содержащиеся в семенах сои в количестве до 25 % от общей белковой массы [20], которые препятствуют протеканию процессов переваривания пищи за счет подавления активности ферментов трипсина и химотрипсина, вызывая аллергические реакции. Основными, идентифицированными и хорошо изученными являются трипсиновый ингибитор Кунитца, изоформы которого имеют молекулярные массы 20–25 кДа, а также ингибитор Баумана–Бирка с молекулярной массой 8 кДа. Наличие в структуре ингибиторов дисульфидных связей обеспечивает высокую стабильность молекулы при различных воздействиях.

«ХЕМАТест Соя» основан на иммунохроматографическом принципе и использует комбинацию моноклональных антител, которая позволяет обнаруживать СИТ. Целевой антиген связывается специфическими антителами, прикрепленными к окрашенным микрочастицам. Затем этот комплекс мигрирует в тестовую линию, где связывается с другим специфическим антителом, образуя цветную линию, указывающую на положительный результат. Нижний предел обнаружения антигена СИТ в экстракте составляет около 1 мг/кг (ppm), верхний предел обнаружения – около 2000 мг/кг (ppm).

Использование «ХЕМАТест Соя» рекомендовано для проведения качественного скринингового анализа исследуемых проб на наличие или отсутствие антигена СИТ перед применением количественной методики измерений массовой доли СИТ. В случае получения положительного результата делают вывод о том, что антиген СИТ присутствует в исследуемой пробе;

2) *методика измерений массовой доли соевого ингибитора трипсина в пробах всех видов пищевых продуктов и объектов, связанных с требованиями к пищевой продукции, смывов, отбираемых с рабочих поверхностей при проведении производственного контроля, методом*

Таблица 2. Характеристики методики качественного определения наличия или отсутствия глютена
Table 2. Characteristics of the methodology for the qualitative determination of the presence or absence of gluten

Злак	Проламин	Предел обнаружения, мг/кг	Диапазон определения, мг/кг
пшеница	глиадин	2	2–2000
ячмень	гордеин	2	2–40000
рожь	секалин	3	3–200000
овес	авенин	200	200–400000

иммуноферментного анализа с помощью набора реагентов «Соевый ингибитор трипсина-ИФА» производства ООО «ХЕМА»³

Диапазон измерений массовой доли СИТ составляет от 0,5 до 25,0 мкг/кг (ppb) включительно. Предел обнаружения 0,1 мкг/кг (ppb). Метрологические характеристики методики измерений приведены в табл. 3;

3) методика качественного определения наличия или отсутствия неинфекционных пищевых аллергенов белкового растительного происхождения с помощью наборов реагентов производства ООО «ХЕМА»

Номера наборов реагентов производства ООО «ХЕМА», перечень аллергенов с соответствующими целевыми антигенами, а также нижние пределы чувствительности (пределы обнаружения) наличия или отсутствия антигенов (НПЧ) по массе белка аллергена в экстрактах, приготовленных согласно процедуре, описанной в методике, приведены в табл. 4.

Второй документ серии «Часть 2» включает следующие методики качественного и количественного анализа неинфекционных пищевых аллергенов белкового животного происхождения:

1) методика качественного скринингового анализа на наличие или отсутствие антигена молока в исследуемых пробах с помощью набора реагентов «ХЕМАТест Молоко»

Методика распространяется на пробы всех видов пищевых продуктов и объектов, связанных с требованиями

³ Методики идентификации и количественного определения содержания неинфекционных пищевых аллергенов белкового растительного происхождения в пробах всех видов пищевых продуктов и объектов, связанных с требованиями к пищевой продукции, смывов, отбираемых с рабочих поверхностей при проведении производственного контроля, с помощью наборов реагентов для иммуноферментного анализа производства ООО «ХЕМА». Часть 1 // Федеральный информационный фонд по обеспечению единства измерений : официальный сайт. URL: <https://fgis.gost.ru/fundmetrology/registry/16/items/1401610>

к пищевой продукции, возникающих в процессе ее производства (изготовления), хранения, перевозки (транспортирования), реализации и утилизации, а также смывов, отбираемых с рабочих поверхностей при проведении производственного контроля, и устанавливает процедуру качественного скринингового анализа исследуемых проб на наличие или отсутствие антигена молока с помощью иммунохроматографической тест-полоски из набора «ХЕМАТест Молоко» производства ООО «ХЕМА».

«ХЕМАТест Молоко» основан на иммунохроматографическом принципе и использует комбинацию моноклональных антител, которая позволяет обнаруживать антиген молока. Нижний предел обнаружения антигена молока в экстракте составляет около 1 мг/кг (ppm).

Использование «ХЕМАТест Молоко» рекомендовано для проведения качественного скринингового анализа исследуемых проб на наличие или отсутствие антигена молока перед применением количественной методики измерений массовой доли суммы казеинов. В случае получения положительного результата делают вывод о том, что антиген молока присутствует в исследуемой пробе;

2) методика измерений массовой доли суммы казеинов в пробах всех видов пищевых продуктов и объектов, связанных с требованиями к пищевой продукции, смывов, отбираемых с рабочих поверхностей при проведении производственного контроля, методом иммуноферментного анализа с помощью набора реагентов «Молоко-ИФА» производства ООО «ХЕМА»⁴

⁴ Методика измерений массовой доли суммы казеинов в пробах всех видов пищевых продуктов и объектов, связанных с требованиями к пищевой продукции, смывов, отбираемых с рабочих поверхностей при проведении производственного контроля, методом иммуноферментного анализа с помощью набора реагентов «Молоко-ИФА» производства ООО «ХЕМА», содержащаяся в документе «Методики идентификации и количественного определения содержания неинфекционных пищевых аллергенов белкового животного происхождения в пробах всех видов

Таблица 3. Значения показателей точности, правильности, повторяемости и воспроизводимости методики измерений массовой доли СИТ

Table 3. Accuracy, correctness, repeatability and reproducibility of the technique for measuring the mass fraction of soybean trypsin inhibitor

Показатель повторяемости (относительное среднее квадратическое отклонение повторяемости), σ_{r_0} , %	Показатель воспроизводимости (относительное среднее квадратическое отклонение воспроизводимости единичного результата измерений), σ_{R_0} , %	Показатель правильности (границы относительной неисключенной систематической погрешности измерений при доверительной вероятности $P=0,95$), $\pm\delta_c$, %	Показатель точности (границы относительной погрешности при доверительной вероятности $P=0,95$), $\pm\delta$, %
13	18	19	40

Таблица 4. Характеристики методики качественного определения наличия или отсутствия неинфекционных пищевых аллергенов белкового растительного происхождения
 Table 4. Characteristics of the methodology for the qualitative determination of the presence or absence of non-infectious food allergens of plant protein origin

Номер набора	Аллерген	Целевой антиген	НПЧ, мг/кг (ppm)
K371P	Пекан	<i>Ca i1</i> – специфический фрагмент 2 S альбумина пекана	0,4
K371W	Грецкий орех	<i>Jug r4</i> – специфический фрагмент 11 S глобулина грецкого ореха	5,0
K372	Фундук	<i>Cor a 9</i> – специфический фрагмент 11 S глобулина фундука	0,003
K373	Арахис	<i>Ara h1</i> – 7 S вицилин-подобный глобулин арахиса	0,005
K374	Миндаль	<i>Pru du 6</i> – специфический фрагмент 11 S глобулина миндаля	0,006
K375	Макадамия	<i>Mac i1</i> и <i>Mac i2</i> – специфические фрагменты 11 S глобулина макадамии	1,0
K376	Кешью	<i>Ana o1</i> – специфический фрагмент 11 S легумина кешью	1,0
K377	Фисташка	<i>Pis v2</i> – специфический фрагмент 11 S легумина фисташки	1,0
K378	Бразильский орех	<i>Ber e2</i> – специфический фрагмент 11 S глобулина бразильского ореха	1,0
K385	Люпин	<i>Lup a5</i> – специфический фрагмент профилина люпина	0,32
K389	Кунжут	<i>Ses i2</i> – специфический фрагмент 2 S альбумина кунжута	0,14
K392	Сельдерей	<i>Api g1</i> – специфический фрагмент, связанный с патогенезом белок PR-10 сельдерея	0,4
K395	Горчица	<i>Sin a1</i> – специфический фрагмент 2 S альбумина горчицы	0,10

Казеинами называют группу белков, входящих в состав коровьего молока наряду с сывороточными белками. Пищевую анафилаксию могут вызывать как сывороточные, так и казеиновые белки. На данный момент аллергенность казеинов не может быть устранена при использовании известных способов: нагревания, химической и ферментативной (например, створаживание) обработки. Казеины подразделяются на фракции α_{s1} , α_{s2} , β и κ (19–25 кДа), соотношение которых относительно постоянно и составляет 37, 13, 37, 13% соответственно. Среди казеинов наибольший вклад в пищевую аллергию вносит β -казеин, состоящий из 209 аминокислот

пищевых продуктов и объектов, связанных с требованиями к пищевой продукции, смывов, отбираемых с рабочих поверхностей при проведении производственного контроля, с помощью наборов реагентов для иммуноферментного анализа производства ООО «ХЕМА». Часть 2 // Федеральный информационный фонд по обеспечению единства измерений : официальный сайт. URL: <https://fgis.gost.ru/fundmetrology/registry/16/items/1402514>

и имеющий 12 генетических вариантов: A1, A2, A3, B, C, D, E, F, G, H1, H2 и I, различающихся по структуре [21, 22].

Массовая доля суммы казеинов, измеряемая по методике, представляет собой суммарное содержание казеинов четырех фракций – α_{s1} , α_{s2} , β и κ .

Диапазон измерений массовой доли суммы казеинов составляет от 0,5 до 25,0 мг/кг (ppm) включительно. Предел обнаружения 0,10 мг/кг (ppm). Коэффициент перекрестно-реагирующих производных соединений (перекрестной чувствительности) суммы казеинов фракций α_{s1} , α_{s2} , β и κ составляет 100%, казеина фракции γ менее 0,1%.

Значения показателей точности в относительной форме методики измерений совпадают со значениями, указанными в табл. 3;

3) методика качественного определения наличия или отсутствия неинфекционных пищевых аллергенов белкового животного происхождения с помощью наборов реагентов производства ООО «ХЕМА»

Номера наборов реагентов производства ООО «ХЕМА», перечень аллергенов с соответствующими целевыми антигенами, а также нижние пределы чувствительности (пределы обнаружения) наличия или отсутствия антигенов (НПЧ) по массе белка аллергена в экстрактах, приготовленных согласно процедуре, описанной в методике, приведены в табл. 5.

В настоящее время специалисты УНИИМ – филиала ФГУП «ВНИИМ им. Д. И. Менделеева» и ООО «ХЕМА» проводят работы по разработке методик приготовления однородных и стабильных образцов продуктов питания для проведения межлабораторных сравнительных (сличительных) испытаний с целью внедрения (проверки работоспособности) разработанных методик качественного и количественного анализа неинфекционных пищевых аллергенов белкового растительного и животного происхождения. Планируется участие лабораторий различных предприятий пищевой промышленности, а также референтных центров Россельхознадзора и Роспотребнадзора.

На сегодняшний день в ФИФ ОЕИ отсутствуют стандартные образцы состава пищевых аллергенов, необходимых для контроля результатов идентификации и количественного определения. В связи с этим следующим этапом разработки комплекса метрологического обеспечения идентификации и количественного определения содержания пищевых аллергенов станет разработка и проведение испытаний в целях утверждения типа стандартных образцов состава «большой восьмерки аллергенов» [3, 5] как самых надежных способов контроля получаемых результатов.

Заключение

В ходе проведенного исследования выполнены работы по разработке и аттестации методик идентификации и количественного определения содержания неинфекционных пищевых аллергенов белкового растительного (глютен, арахис, орехи, соевые бобы)

и животного (коровье молоко, куриное яйцо, рыба и морепродукты) происхождения в пробах всех видов пищевых продуктов и объектов, связанных с требованиями к пищевой продукции, смывов, отбираемых с рабочих поверхностей при проведении производственного контроля, с помощью наборов реагентов для иммуноферментного анализа производства ООО «ХЕМА».

Для глютена, соевых бобов и коровьего молока предложена следующая схема проведения анализа: 1) качественный скрининговый анализ исследуемых проб на наличие или отсутствие целевого антигена; 2) количественная оценка содержания антигена в пробах с положительным результатом скринингового тестирования. Планируется внедрение данной схемы для остальных пищевых аллергенов.

Установлены пределы обнаружения методик идентификации неинфекционных пищевых аллергенов белкового животного или растительного происхождения в пробах пищевых продуктов и смывах с рабочих поверхностей. Проведена аттестация методик измерений массовой доли соевого ингибитора трипсина и суммы казеинов, содержащихся в разработанных документах, на соответствие требованиям Федерального закона № 102-ФЗ и ГОСТ Р 8.563-2009.

Выявлена необходимость разработки стандартных образцов состава пищевых аллергенов для контроля результатов идентификации и количественного определения.

Разработанные методики идентификации и количественного определения содержания неинфекционных пищевых аллергенов белкового растительного и животного происхождения позволяют обеспечить безопасность пищевой продукции при установлении соответствия продукции требованиям ТР ТС 022/2011 и ТР ТС 027/2012.

Благодарности: Это исследование не получало финансовой поддержки в виде гранта от какой-либо

Таблица 5. Характеристики методики качественного определения наличия или отсутствия неинфекционных пищевых аллергенов белкового животного происхождения

Table 5. Characteristics of the methodology for the qualitative determination of the presence or absence of non-infectious food allergens of protein animal origin

Номер набора	Аллерген	Целевой антиген	НПЧ, мг/кг (ppm)
K350	Ракообразные	специфический фрагмент тропомиозина ракообразных	0,22
K355	Моллюск	специфический фрагмент тропомиозина моллюсков	2,0
K363	Рыба	специфический фрагмент тропомиозина рыб	0,10
K360X	Яйцо	специфический фрагмент овальбумина белка яйца птиц	0,5

организации государственного, коммерческого или некоммерческого сектора.

Acknowledgments: This research did not receive financial support in the form of a grant from any governmental, for-profit, or non-profit organizations.

Вклад соавторов: Первухина О. Е. – разработка замысла исследования, написание чернового варианта статьи, подготовка визуальных материалов; Сергеева А. С. – курирование данных, проверка и редакция текста статьи; Крашенинина М. П. – курирование исследовательской деятельности, проверка и редакция текста статьи; Студенок В. В. – проведение исследовательских работ; Машков Е. С. – проведение исследовательских работ; Петухов П. А. – разработка концепции исследования, разработка методик, предоставление материалов для исследования; Майгурова В. Н. – проведение исследовательских работ, валидация.

Contribution of the authors: Pervukhina O. E. – development of the research concept, writing a draft of the article, preparing visual materials; Sergeeva A. S. – data curation, checking and editing the text of the article; Krasheninina M. P. – curating the research activity, revision of the text; Studenok V. V. – research work;

Mashkov E. S. – research work; Petukhov P. A. – development of the research concept, development of methods, provision of materials for research; Maigurova V. N. – research work, validation.

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. Пищевая аллергия. Диагностика, лечение и профилактика: учебное пособие / Т. С. Лепешкова [и др.]. Екатеринбург: УГМУ, 2021. 113 с.
2. Дранник Г. Н. Клиническая иммунология и аллергология. Одесса: Астро-принт, 1999. 603 с.
3. Heggum C. Codex Alimentarius // Encyclopedia of Dairy Sciences (Third edition). 2022, P. 726–736. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-818766-1.00241-5>
4. Пищевая аллергия: клинические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации. 2018. 50 с.
5. EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines: diagnosis and management of food allergy / A. Muraro [et al.] // Allergy. 2014. Vol. 69, № 8. P. 1008–25. <https://doi.org/10.1111/all.12429>
6. Liu Q., Lin S., Sun N. How does food matrix components affect food allergies, food allergens and the detection of food allergens? A systematic review // Trends in Food Science & Technology. 2022. Vol. 127. P. 280–290. <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2022.07.009>
7. Recent advances and challenges in food-borne allergen detection / A. Sena-Torralba [et al.] // TrAC Trends in Analytical Chemistry. 2020. Vol.132. P. 116050. <https://doi.org/10.1016/j.trac.2020.116050>
8. Allergen quantitative risk assessment within food operations: Concepts towards development of practical guidance based on an ILSI Europe workshop / B. C. Remington [et al.] // Food Control. 2022. Vol. 138. P. 108917. <https://doi.org/10.1016/j.foodcont.2022.108917>
9. Илларионова Е. А., Сыроватский И. П. Основы метода масс-спектрометрии. Практическое применение метода: Учебное пособие. Иркутск: ИГМУ, 2021. 49 с.
10. Determination of egg and milk allergen in food products by liquid chromatography-tandem mass spectrometry based on signature peptides and isotope-labeled internal standard / S. Fan [et al.] // Food Science and Human Wellness. 2023. Vol.12, № 3. P. 728–736. <https://doi.org/10.1016/j.fshw.2022.09.006>
11. Advanced DNA- and protein-based methods for the detection and investigation of food allergens / M. Prado [et al.], Ortea I., Vial S., Rivas J., Calo-Mata P., Barros-Velázquez J. // Critical Reviews in Food Science and Nutrition. 2016. Vol. 56, № 15. P. 2511–2542. <https://doi.org/10.1080/10408398.2013.873767>
12. Биосенсоры: устройство, классификация и функциональные характеристики / А. А. Карякин [и др.] // Сенсор. 2002. № 1. С. 16–24.
13. Emerging electrochemical biosensing approaches for detection of allergen in food samples: A review / K. Sheng [et al.] // Trends in Food Science & Technology. 2022. Vol. 121. P. 93–104. <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2022.01.033>
14. Методики идентификации и контроля качества молока и молочных продуктов: особенности разработки и применения в сфере технического регулирования / М. Ю. Медведевских [и др.] // Законодательная и прикладная метрология. 2020. № 4(166). С. 13–16.

15. О разработке метрологического обеспечения измерений содержания микробной трансглутаминазы в пищевых продуктах / М. Ю. Медведевских [и др.] // Эталоны. Стандартные образцы. 2020. Т. 16, № 3. С. 53–62. <https://doi.org/10.20915/2687-0886-2020-16-3-53-62>
16. Студенок В. В., Медведевских М. Ю., Сергеева А. С. Метрологическое обеспечение иммуноферментного анализа. Состояние и перспективы развития // Стандартные образцы в измерениях и технологиях: тезисы докладов IV Междунар. науч. конф., Санкт-Петербург, 1–3 декабря 2020 г. Екатеринбург: УНИИМ, 2020. С. 110–111.
17. Sandwich-type immunosensors and immunoassays exploiting nanostructure labels: A review / Pei X. [et al.] // *Analytica Chimica Acta*. 2013. Vol. 758, № 3. P. 1–18. <https://doi.org/10.1016/j.aca.2012.10.060>
18. Codex Alimentarius : Standard for Foods for Special Dietary Use for Persons Intolerant to Gluten. 1979 (adopted 1979; amended 1983 and 2015; revised 2008). CXS118–1979 // ISDI. URL: <https://www.isdi.org/wp-content/uploads/2020/04/CXS-118-1979.pdf>
19. О ходе разработки стандартного образца глютена / М. П. Крашенинина [и др.] // Стандартные образцы в измерениях и технологиях: тезисы докладов III Междунар. науч. конф. Екатеринбург, 11–14 сентября 2018 г. Екатеринбург: УНИИМ, 2018. С. 97–99.
20. Anderson R. L., Wolf W. J. Compositional changes in trypsin inhibitors, phytic acid, saponins and isoflavones related to soybean processing // *Journal of Nutrition*. 1995. Vol. 125, № 3. Suppl. P. 581S–588S. https://doi.org/10.1093/jn/125.3_Suppl.581S
21. Milk allergens, their characteristics and their detection in food: A review / L. Monaci [et al.] // *European Food Research and Technology*. 2006. Vol. 223, № 2. P. 149–179. <https://doi.org/10.1007/s00217-005-0178-8>
22. Swaisgood H. E. Review and update of casein chemistry // *Journal of Dairy Science*. 1993. Vol. 76, № 10. P. 3054–3061. [https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302\(93\)77645-6](https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302(93)77645-6)

REFERENCE

1. Lepeshkova T. S., Beltiukov E. K., Naumova V. V., Smolenskaia O. G., Tsarkova S. A., Saveleva E. V. et al. food allergy. Diagnosis, treatment and prevention: training manual. Yekaterinburg: UGMU; 2021. 113 p. (In Russ.).
2. Drannik G. N. *Clinical Immunology and Allergology*. Odessa: Astro-print, 1999. 603 p. (In Russ.).
3. Heggum C. Codex Alimentarius. *Encyclopedia of Dairy Sciences* (Third edition). 2022, P. 726–736. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-818766-1.00241-5>
4. Food allergy: clinical recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation. 2018. 50 p.
5. Muraro A., Werfel T., Hoffmann-Sommergruber K., Roberts G., Beyer K., Bindslev-Jensen C. et al. EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines: diagnosis and management of food allergy. *Allergy*. 2014;69(8):1008–25. <https://doi.org/10.1111/all.12429>
6. Liu Q., Lin S., Sun N. How does food matrix components affect food allergies, food allergens and the detection of food allergens? A systematic review. *Trends in Food Science & Technology*. 2022;127:280–290. <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2022.07.009>
7. Sena-Torralba A., Pallás-Tamarit Y., Morais S., Maquieira A. Recent advances and challenges in food-borne allergen detection. *TrAC Trends in Analytical Chemistry*. 2020;132:116050. <https://doi.org/10.1016/j.trac.2020.116050>
8. Remington B. C., Baumert J., Blom W. M., Bucchini L., Buck N. Allergen quantitative risk assessment within food operations: Concepts towards development of practical guidance based on an ILSI Europe workshop. *Food Control*. 2022;138:108917. <https://doi.org/10.1016/j.foodcont.2022.108917>
9. Illarionova E. A., Syrovatskii I. P. *Fundamentals of the mass spectrometry method. Practical application of the method: training manual*. Irkutsk: IGMU, 2021. 49 p. (In Russ.).
10. Fan S., Ma J., Liu Z., Ning Y., Cao M., Li Q. et al. Determination of egg and milk allergen in food products by liquid chromatography-tandem mass spectrometry based on signature peptides and isotope-labeled internal standard. *Food Science and Human Wellness*. 2023;12(3):728–736. <https://doi.org/10.1016/j.fshw.2022.09.006>
11. Prado M., Ortea I., Vial S., Rivas J., Calo-Mata P., Barros-Velázquez J. Advanced DNA- and protein-based methods for the detection and investigation of food allergens. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*. 2016; 56(15):2511–2542. <https://doi.org/10.1080/10408398.2013.873767>
12. Kariakin A. A., Ulasova E. A., Vagin M. Iu., Kariakina E. E. Biosensors: device, classification and functional characteristics. *Sensor*. 2002;(1):16–24. (In Russ.).
13. Sheng K., Jiang H., Fang Y., Wang L., Jiang D. Emerging electrochemical biosensing approaches for detection of allergen in food samples: A review. *Trends in Food Science & Technology*. 2022;121:93–104. <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2022.01.033>
14. Medvedevskikh M. Yu., Medvedevskikh S. V., Sergeeva A. S., Petukhov P. A. Methods of identification and quality control of milk and dairy products: development and application in the field of technical regulation. *Zakonodatel'naya i prikladnaya metrologiya = Legal and Applied Metrology*. 2020;4(166):13–16. (In Russ.).
15. Medvedevskikh M. Yu., Sergeeva A. S., Studenok V. V., Petukhov P. A. Development of metrological assurance of measurement of microbial transglutaminase content in nutritive products. *Measurement Standards. Reference Materials*. 2020;16(3):53–62. (In Russ.). <https://doi.org/10.20915/2687-0886-2020-16-3-53-62>
16. Studenok V. V., Medvedevskikh M. Yu., Sergeeva A. S. Metrological assurance of enzyme multiplied immunoassay. Current stage and development prospects. In: *Reference materials in measurement and technology: Collection of works IV international scientific conference*, 1–3 December 2020, St. Petersburg, Russia. Екатеринбург: УНИИМ; 2020. P. 110–111. (In Russ.).

17. Pei X., Zhang B., Tang J., Liu B., Lai W., Tang D. Sandwich-type immunosensors and immunoassays exploiting nanostructure labels: A review. *Analytica Chimica Acta*. 2013;758(3):1–18. <https://doi.org/10.1016/j.aca.2012.10.060>
18. Codex Alimentarius : Standard for Foods for Special Dietary Use for Persons Intolerant to Gluten. 1979 (adopted 1979; amended 1983 and 2015; revised 2008). CXS118–1979. Available at: <https://www.isdi.org/wp-content/uploads/2020/04/CXS-118–1979.pdf>
19. Krasheninina M. P., Sergeeva A. S., Medvedevskikh M. Yu., Miluyshkin A. L., Shatalov I. S. On the development of a certified reference material of gluten. In: *Reference materials in measurement and technology: Collection of works III international scientific conference*, Yekaterinburg, 11–14 September 2018. Yekaterinburg: UNIIM, 2018. P. 97–99. (In Russ.).
20. Anderson R. L., Wolf W. J. Compositional changes in trypsin inhibitors, phytic acid, saponins and isoflavones related to soybean processing. *Journal of Nutrition*. 1995;125(3Suppl): 581S–588S. https://doi.org/10.1093/jn/125.3_Suppl.581S
21. L. Monaci Tregoa V., van Hengel A. J. et al. Milk allergens, their characteristics and their detection in food: A review. *European Food Research and Technology*. 2006;223(2):149–179. <https://doi.org/10.1007/s00217-005-0178-8>
22. Swaisgood H. E. Review and update of casein chemistry. *Journal of Dairy Science*. 1993;76(10):3054–3061. [https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302\(93\)77645-6](https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302(93)77645-6)

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

ГОСТ ISO/IEC17043–2013 Оценка соответствия. Основные требования к проведению проверки квалификации = Conformity assessment. General requirements for proficiency testing. М.: Стандартинформ, 2013. 40 с.

ГОСТ 8.563–2009 Государственная система обеспечения единства измерений. Методики (методы) измерений = State system for ensuring the uniformity of measurements. Procedures of measurements. М.: Стандартинформ, 2011. 20 с.

ГОСТ Р 5725–2–2002 Точность (правильность и прецизионность) методов и результатов измерений. Часть 2. Основной метод определения повторяемости и воспроизводимости стандартного метода измерений = Accuracy (trueness and precision) of measurement methods and results. Part 2. Basic method for the determination of repeatability and reproducibility of a standard measurement method. М.: Издательство стандартов, 2002. 46 с.

ГОСТ 33838–2016 Продукты переработки зерна. Иммуноферментный метод определения глютена = Products of grain processing. Immunoassay method for the determination of gluten. М.: Издательство стандартов, 2002. 46 с.

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>

О техническом регулировании: Федер. закон Рос. Федерации от 27 декабря 2002 г. № 184–ФЗ: принят Гос. Думой Федер. Собрания Рос. Федерации 15 декабря 2002 г.: одобрен Советом Федерации Федер. Собр. Рос. Федерации 18 декабря 2002 г. (в редакции от 02 декабря 2021 г. № 351-ФЗ) // Рос. газета. 2002. 31 декабря.

РМГ 61–2010 Государственная система обеспечения единства измерений. Показатели точности, правильности, прецизионности методик количественного химического анализа. Методы оценки = State system for ensuring the uniformity of measurements. Accuracy, trueness and precision measures of the procedures for quantitative chemical analysis. Methods of evaluation. М.: Стандартинформ, 2013.

ТР ТС 022/2011 Технический регламент Таможенного союза «Пищевая продукция в части ее маркировки» // Законы, кодексы и нормативно-правовые акты Российской Федерации.
URL: <https://legalacts.ru/doc/reshenie-komissii-tamozhennogo-soiuza-ot-09122011-n-881-o/>

ТР ТС 027/2012 Технический регламент Таможенного союза «О безопасности отдельных видов специализированной пищевой продукции, в том числе диетического лечебного и диетического профилактического питания» // Электронный фонд актуальных правовых и нормативно-технических документов. URL: <https://docs.cntd.ru/document/902352823>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Первухина Олеся Евгеньевна – инженер лаборатории метрологии влагометрии и стандартных образцов УНИИМ – филиала ФГУП «ВНИИМ им. Д. И. Менделеева»

Россия, 620075, г. Екатеринбург, ул. Красноармейская, 4
e-mail: pervuhinaoe@uniim.ru

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Olesya E. Pervukhina – Engineer of the Laboratory for Metrological Support of Moisture Measurement and Reference Materials, UNIIM – Affiliated Branch of the D. I. Mendeleev Institute for Metrology

4 Krasnoarmeyskaya st., Yekaterinburg, 620075, Russia
e-mail: pervuhinaoe@uniim.ru

Сергеева Анна Сергеевна – канд. хим. наук, старший научный сотрудник лаборатории метрологии влагометрии и стандартных образцов УНИИМ – филиала ФГУП «ВНИИМ им. Д. И. Менделеева»

Россия, 620075, г. Екатеринбург, ул. Красноармейская, 4

e-mail: sergeevaas@uniim.ru

Researcher ID: AAE-7942-2021

<https://orcid.org/0000-0001-8347-263>

Крашенинина Мария Павловна – канд. техн. наук, ученый хранитель ГЭТ 173, ученый хранитель ГВЭТ 208–1, старший научный сотрудник лаборатории метрологии влагометрии и стандартных образцов УНИИМ – филиала ФГУП «ВНИИМ им. Д. И. Менделеева»

Россия, 620075, г. Екатеринбург, ул. Красноармейская, 4

e-mail: krasheninina_m@uniim.ru

Researcher ID B-8302-2019

Студенок Валерия Владимировна – заместитель заведующего отделом Государственной службы стандартных образцов УНИИМ – филиал ФГУП «ВНИИМ им. Д. И. Менделеева»

Россия, 620075, г. Екатеринбург, ул. Красноармейская, 4

e-mail: studenok@list.ru

<https://orcid.org/0000-0002-3363-3133>

Машков Евгений Сергеевич – инженер лаборатории метрологии влагометрии и стандартных образцов УНИИМ – филиала ФГУП «ВНИИМ им. Д. И. Менделеева»

Россия, 620075, г. Екатеринбург, ул. Красноармейская, 4

Петухов Павел Александрович – директор по развитию ООО «ХЕМА»

Россия, 105264, г. Москва, ул. 9-я Парковая, 48,1

e-mail: onco.xema@gmail.ru

Майгурова Валентина Николаевна – менеджер клиентского сервиса ООО «ХЕМА»

Россия, 105264, г. Москва, ул. 9-я Парковая, 48,1

e-mail: onco.xema@gmail.ru

Anna S. Sergeeva – Cand. Sci. (Chem.), Senior Researcher of the Laboratory for Metrological Support of Moisture Measurement and Reference Materials, UNIIM – Affiliated Branch of the D. I. Mendeleev Institute for Metrology

4 Krasnoarmeyskaya st., Yekaterinburg, 620075, Russia

e-mail: sergeevaas@uniim.ru

Researcher ID: AAE-7942-2021

<https://orcid.org/0000-0001-8347-263>

Maria P. Krasheninina – Cand. Sci. (Eng.), Assistant Scientific Custodian of the GET 173, Scientific Custodian of the GVET 208–1, Senior Researcher of the Laboratory for Metrological Support of Moisture Measurement and Reference Materials, UNIIM – Affiliated Branch of the D. I. Mendeleev Institute for Metrology

4 Krasnoarmeyskaya st., Yekaterinburg, 620075, Russia

e-mail: krasheninina_m@uniim.ru

Researcher ID B-8302-2019

Valeriya V. Studenok – Engineer of the Department of the State Service of Reference Materials, UNIIM – Affiliated Branch of the D. I. Mendeleev Institute for Metrology

4 Krasnoarmeyskaya st., Yekaterinburg, 620075, Russia

e-mail: studenok@list.ru

<https://orcid.org/0000-0002-3363-3133>

Evgenii S. Mashkov – Engineer of the Laboratory for Metrological Support of Moisture Measurement and Reference Materials, UNIIM – Affiliated Branch of the D. I. Mendeleev Institute for Metrology.

4 Krasnoarmeyskaya st., Yekaterinburg, 620075, Russia

Pavel A. Petukhov – Development Director, XEMA LLC

48,1 Parkovaia st., Moscow, 105264, Russia

e-mail: onco.xema@gmail.ru

Valentina N. Maigurova – Customer Service Manager, XEMA LLC

48,1 Parkovaia st., Moscow, 105264, Russia

e-mail: onco.xema@gmail.ru

■ 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 «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 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 12132–2023

СО СОСТАВА ДЕКСТРАНА (ДЕКСТРАНА 40) (ГИЛС – Декстран 40)

СО предназначен для контроля точности результатов измерений и аттестации методик измерений массовой доли смеси полисахаридов, (преимущественно (1–6)-альфа-D-глюкан) в субстанции декстрана 40, фармацевтических препаратах и материалах, в состав которых входит декстран 40.

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 смеси полисахаридов (Декстран 40), %

СО представляет собой субстанцию декстрана 40, белый порошок, расфасованный по 50 мг во флаконы темного стекла марки ОС или ОС-1 с кримповыми крышками. Каждый флакон снабжается этикеткой и помещается в полиэтиленовый пакет.

ГСО 12133–2023

СО СОСТАВА н-ДОДЕКАНА (ДДн-ВНИИМ-ЭС)

СО предназначен для передачи единицы массовой доли н-додекана от ГЭТ 208 вторичным и разрядным рабочим эталонам; поверки, калибровки и/или установления и контроля стабильности градуировочной (калибровочной) характеристики газовых хроматографов и других средств измерений; испытаний средств измерений, в том числе в целях утверждения типа; испытаний стандартных образцов, в том числе в целях утверждения типа; валидации, аттестации методик (методов) измерений, разработки и аттестации референтных методик измерений; контроля точности результатов измерений массовой доли н-додекана в воздушных средах и других объектах контроля, в т. ч. продукции химической и нефтехимической промышленности; межлабораторных сравнительных (сравнительных) испытаний и других видов метрологических работ.

Область применения: нефтехимическая промышленность, охрана окружающей среды, производство

химической и других типов промышленной продукции, выполнение работ по обеспечению безопасных условий и охраны труда на предприятиях основных отраслей экономики, научные исследования.

Способ аттестации – использование государственных эталонов единиц величин

Аттестованная характеристика СО: массовая доля н-додекана, %

СО представляет собой чистое органическое вещество – н-додекан, расфасованное по $(3,0 \pm 0,5)$ см³ в стеклянные ампулы из прозрачного бесцветного стекла номинальным объемом 5 см³, снабженные этикеткой.

ГСО 12134–2023

СО СОСТАВА САХАРОЗЫ (Схр-ВНИИМ-ЭС)

СО предназначен для передачи единицы массовой доли сахарозы от ГЭТ 208 вторичным и разрядным рабочим эталонам; поверки, калибровки и/или установления и контроля стабильности градуировочной (калибровочной) характеристики жидкостных хроматографов и других средств измерений; испытаний средств измерений, в том числе в целях утверждения типа; испытаний стандартных образцов, в том числе в целях утверждения типа; валидации, аттестации методик (методов) измерений, разработки и аттестации референтных методик измерений; контроля точности результатов измерений массовой доли сахарозы в пищевой и фармацевтической продукции; межлабораторных сравнительных (сравнительных) испытаний и других видов метрологических работ.

Область применения: производство пищевой, химической и фармацевтической продукции, охрана окружающей среды, научные исследования.

Способ аттестации – использование государственных эталонов единиц величин

Аттестованная характеристика СО: массовая доля сахарозы, %

СО представляет собой чистое вещество – сахарозу, расфасованное по $(2,0 \pm 0,2)$ г в стеклянные флаконы номинальным объемом $(4–5)$ см³, снабженные этикеткой.

ГСО 12135–2023

СО СОСТАВА РАСТВОРА ТЕЛЛУРА

СО предназначен для контроля точности результатов измерений массовой концентрации теллура по аттестованным методикам измерений методами атомно-эмиссионной спектроскопии с индуктивно-связанной плазмой и пламенной атомно-абсорбционной спектроскопии; установления и контроля стабильности

градуировочных (калибровочных) характеристик средств измерений.

СО может применяться для других видов метрологического контроля при соответствии метрологических характеристик стандартного образца требованиям процедур метрологического контроля.

Область применения: цветная металлургия.

Способ аттестации – использование государственных эталонов единиц величин

Аттестованная характеристика СО: массовая концентрация теллура, мг/дм³

Экземпляр СО представляет собой раствор теллура (99,998 %) в 20 % соляной кислоте, расфасованный объемом 100 см³ в герметичный полиэтиленовый флакон с этикеткой.

ГСО 12136–2023

СО ЭЛЕМЕНТНОГО И ВЕЩЕСТВЕННОГО СОСТАВА ПОКРОВНО-РАФИНИРУЮЩИХ ФЛЮСОВ (комплект СО СФУ-Ф)

СО предназначен для установления и контроля стабильности градуировочных (калибровочных) характеристик рентгенофлуоресцентных спектрометров и рентгеновских дифрактометров; аттестации методик измерений и контроля точности результатов измерений при условии соответствия метрологических и технических характеристик СО критериям, установленным в методиках измерений; других видов метрологического контроля при определении элементного и вещественного состава покровно-рафинирующих флюсов при условии соответствия метрологических характеристик СО требованиям процедур метрологического контроля.

Область применения: цветная металлургия.

Способ аттестации – расчетно-экспериментальный

Аттестованная характеристика СО: массовая доля компонентов, %

Материалы СО представляют собой смеси веществ: хлорида натрия, хлорида калия, гексафторосиликата натрия, гексафторосиликата калия и фторида алюминия в виде порошков белого или серовато-белого цвета, с включениями серого, розового и желтого цвета, крупностью не более 70 мкм, расфасованные по 200 г в полимерную банку с герметичной крышкой, снабженную этикеткой.

ГСО 12137–2023

СО СОСТАВА ЙОГЕКСОЛА (ГИЛС – Йогексол)

СО предназначен для контроля точности результатов измерений и аттестации методик измерений массовой доли воды и массовой доли основного вещества

в субстанции йогексола, фармацевтических препаратах и материалах, в состав которых входит йогексол. СО может использоваться для установления и контроля стабильности градуировочной (калибровочной) характеристики 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 йогексола (в пересчете на безводное вещество), %; массовая доля воды, %

СО представляет собой субстанцию йогексола, белый порошок, расфасованный по 550 мг во флаконы темного стекла марки ОС или ОС-1 с кримповыми крышками. Каждый флакон снабжается этикеткой и помещается в полиэтиленовый пакет.

ГСО 12138–2023

СО СОСТАВА КАЛИЯ ХЛОРИСТОГО ГАЛУРГИЧЕСКОГО

СО предназначен для аттестации методик измерений и контроля точности результатов измерений при определении состава калия хлористого галургического по ГОСТ 20851.3–93 и аттестованным методикам измерений; оценки пригодности методик (методов) измерений; характеристики стандартных образцов и материалов; других видов метрологического контроля при соответствии метрологических и технических характеристик стандартного образца требованиям процедур метрологического контроля.

Область применения: производство минеральных удобрений, геология, сельское хозяйство, химическая промышленность.

Способ аттестации – межлабораторный эксперимент

Аттестованная характеристика СО: массовая доля хлорида калия (KCl), хлорида натрия (NaCl), нерастворимого в воде остатка (н. о.), иона магния в пересчете на магний хлористый шестиводный (MgCl₂·6H₂O), иона кальция в пересчете на серноокислый кальций (CaSO₄), бромид-иона (Br⁻), % (в пересчете на материал, высушенный до постоянной массы при температуре от 100 °С до 105 °С).

СО представляет собой порошок калия хлористого галургического крупностью не более 0,2 мм, изготовленный галургическим методом из сивлинитовой руды, расфасованный массой не менее 200 г в пластиковую

банку с этикеткой и завинчивающейся крышкой, снабженной внутренней прокладкой, обеспечивающей герметичность.

ГСО 12139-2023

СО СОСТАВА НАТРИЯ АМИНОСАЛИЦИЛАТА ДИГИДРАТА (АМИНОСАЛИЦИЛОВОЙ КИСЛОТЫ) (ГИЛС – Аминосалициловая кислота)

СО предназначен для контроля точности результатов измерений и аттестации методик измерений массовой доли основного вещества в субстанции натрия аминосалицилата дигидрата, фармацевтических препаратах и материалах, в состав которых входит натрия аминосалицилат дигидрат.

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 натрия аминосалицилата дигидрата, %

СО представляет собой субстанцию натрия аминосалицилата дигидрата, белый 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 12140-2023

СО СОСТАВА БЕНЗИЛБЕНЗОАТА (ГИЛС – Бензилбензоат)

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

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 бензилбензоата, %

СО представляет собой субстанцию бензилбензоата, бесцветную или почти бесцветную маслянистую прозрачную жидкость, расфасованную по 5 г во флаконы темного стекла марки ОС или ОС-1 с кримповыми крышками. Каждый флакон снабжается этикеткой и помещается в полиэтиленовый пакет.

ГСО 12141-2023

СО СОСТАВА ДИГОКСИНА (ГИЛС – Дигоксин)

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

СО может использоваться для установления и контроля стабильности градуировочной (калибровочной) характеристики 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 дигоксина, %

СО представляет собой субстанцию дигоксина, белый кристаллический порошок, расфасованный по 250 мг во флаконы темного стекла марки ОС или ОС-1 с кримповыми крышками. Каждый флакон снабжается этикеткой и помещается в полиэтиленовый пакет.

ГСО 12142-2023

СО СОСТАВА ИПРАТРОПИЯ БРОМИДА (ИПРАТРОПИЯ БРОМИДА МОНОГИДРАТА) (ГИЛС – Ипратропия бромид)

СО предназначен для контроля точности результатов измерений и аттестации методик измерений массовой доли ипратропия бромида в субстанции ипратропия бромида моногидрата, фармацевтических препаратах и материалах, в состав которых входит ипратропия бромид моногидрат.

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 ипратропия бромида, %

СО представляет собой субстанцию ипратропия бромида моногидрата, 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 12143-2023

СО СОСТАВА РИСПЕРИДОНА (МЭЗ-085)

СО предназначен для контроля точности результатов измерений и аттестации, валидации методик измерений массовой доли рисперидона 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 методик 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 рисперидона, %

СО представляет собой субстанцию рисперидона, белый или почти белый кристаллический порошок, расфасованный массой от 50 до 100 мг, во флаконы из стекла объемом 10 см³ с обжимными колпачками, помещенные в zip-пакет. Флакон и zip-пакет снабжены этикетками.

ГСО 12144-2023

СО СОСТАВА ТАПЕНТАДОЛА (ТАПЕНТАДОЛА ГИДРОХЛОРИДА) (МЭЗ-086)

СО предназначен для контроля точности результатов измерений и аттестации, валидации методик измерений

массовой доли тапентадола гидрохлорида 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 методик 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 тапентадола гидрохлорида, %

СО представляет собой субстанцию тапентадола гидрохлорида, белый или почти белый порошок, расфасованный массой от 50 до 150 мг во флаконы из стекла объемом 10 см³ с обжимными колпачками, помещенные в zip-пакет. Флакон и zip-пакет снабжены этикетками.

ГСО 12145-2023

СО СОСТАВА ЭТАМЗИЛАТА (МЭЗ-087)

СО предназначен для контроля точности результатов измерений и аттестации, валидации методик измерений массовой доли этамзилата 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 методик 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 этамзилата, %

СО представляет собой субстанцию этамзилата, белый или почти белый кристаллический порошок, расфасованный массой от 100 до 500 мг во флаконы из стекла объемом 10 см³ с обжимными колпачками, помещенные в zip-пакет. Флакон и zip-пакет снабжены этикетками.

ГСО 12146–2023

СО СОСТАВА САЛЬБУТАМОЛА (САЛЬБУТАМОЛА СУЛЬФАТА) (МЭЗ-088)

СО предназначен для контроля точности результатов измерений и аттестации, валидации методик измерений массовой доли сальбутамола сульфата 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, научные исследования, калибровка средств измерений.

Способ аттестации – применение аттестованных методик измерений

Аттестованная характеристика СО: массовая доля сальбутамола сульфата, %

СО представляет собой субстанцию сальбутамола сульфата, белый или почти белый кристаллический порошок, расфасованный массой от 50 до 200 мг во флаконы из стекла объемом 10 см³ с обжимными колпачками, помещенные в zip-пакет. Флакон и zip-пакет снабжены этикетками.

ГСО 12147–2023

СО СОСТАВА ЭЗОМЕПРАЗОЛА (ЭЗОМЕПРАЗОЛА НАТРИЯ) (МЭЗ-090)

СО предназначен для контроля точности результатов измерений и аттестации, валидации методик измерений массовой доли эзомерпразола натрия 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 эзомерпразола натрия, %

СО представляет собой субстанцию эзомерпразола натрия, от беловатого до желтоватого цвета порошок расфасованный массой от 50 до 250 мг во флаконы из стекла объемом 10 см³ с обжимными колпачками, помещенные в zip-пакет. Флакон и zip-пакет снабжены этикетками.

ГСО 12148–2023

СО СОСТАВА ЛЕВОБУПИВАКАИНА (ЛЕВОБУПИВАКАИНА ГИДРОХЛОРИДА МОНОГИДРАТА) (МЭЗ-091)

СО предназначен для контроля точности результатов измерений и аттестации, валидации методик измерений массовой доли левобупивакаина гидрохлорида, левобупивакаина гидрохлорида моногидрата, левобупивакаина 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 левобупивакаина гидрохлорида, %; массовая доля левобупивакаина гидрохлорида моногидрата, %; массовая доля левобупивакаина, %

СО представляет собой субстанцию левобупивакаина гидрохлорида моногидрата, белый или почти белый порошок, расфасованный массой от 50 до 250 мг во флаконы из стекла объемом 10 см³ с обжимными колпачками, помещенные в zip-пакет. Флакон и zip-пакет снабжены этикетками.

ГСО 12149–2023

СО УДЕЛЬНОЙ (ВЫСШЕЙ) ЭНЕРГИИ СГОРАНИЯ ДОДЕКАНА (ДН-ВНИИМ)

СО предназначен для калибровки, установления и контроля стабильности градуировочной (калибровочной) характеристики средств измерений энергии сгорания; аттестации методик измерений и контроля точности результатов измерений энергии сгорания, полученных по методикам (методам) измерений в процессе их

применения в соответствии с установленными в них алгоритмами; проведения межлабораторных сравнительных (сличительных) испытаний для оценки пригодности нестандартизированных методик и проверки квалификации испытательных лабораторий.

Область применения: химическая, угольная, коксовая, топливно-энергетическая, металлургическая и другие отрасли промышленности.

Способ аттестации – использование государственных эталонов единиц величин

Аттестованная характеристика СО: удельная (высшая) энергия сгорания, кДж/кг

СО представляет собой додекан квалификации «чистый» по ТУ 26.51.66-077-02566450-2021, расфасованный в герметичные ампулы с этикеткой объемом по 3–5 см³, помещенные в блистерный футляр, картонную коробку или полиэтиленовую упаковку.

ГСО 12150-2023

СО СОСТАВА ОКСИДА НИКЕЛЯ (комплект ОН)

СО предназначен для установления и контроля стабильности градуировочной (калибровочной) характеристики средств измерений при определении состава никеля марок Н-0, Н-1Ау, Н-1у, Н-1 (ГОСТ 849–2018), марки NORNICKEL по ТУ 24.45.11-243-48200234-2018, никелевого порошка (ГОСТ 9722–97), дробы никелевой карбонильной (ТУ 1732–122–48200234–2002) спектральными методами по ГОСТ 6012–2011 и аттестованным методикам измерений; аттестации методик измерений массовой доли элементов в никеле.

СО могут применяться для контроля точности результатов измерений массовой доли элементов в никеле при соотношении погрешностей аттестованных значений стандартных образцов и погрешности методики измерений не более 1:3.

Область применения: цветная металлургия.

Способ аттестации – расчетно-экспериментальный

Аттестованная характеристика СО: массовая доля элементов (в пересчете на никель), %

СО представляют собой синтезированные смеси оксидов никеля и элементов-примесей в виде порошков крупностью около 0,1 мм, расфасованные массой по 50 и 100 г в пластиковые банки с этикеткой. Количество экземпляров СО в комплекте – 5.

ГСО 12151-2023/ГСО 12158-2023

СО СОСТАВА СПЛАВОВ АЛЮМИНИЕВЫХ ЛИТЕЙНЫХ (набор VSAC22)

СО предназначены для установления и контроля стабильности градуировочных (калибровочных)

характеристик средств измерений (СИ); контроля точности результатов измерений при условии соответствия метрологических и технических характеристик СО критериям, установленным в методиках измерений и аттестация методик измерений, применяемых при определении состава: сплавов алюминиевых литейных группы I на основе системы алюминий-кремний-магний марок АК12, АК13, АК9, АК9с, АК9ч, АК9пч, АК8л, АК7, АК7ч, АК7пч, АК10Су (ГОСТ 1583–93); сплавов алюминиевых литейных группы II на основе системы алюминий-кремний-медь марок АК5М, АК5Мч, АК5М2, АК5М7, АК6М2, АК8М, АК5М4, АК8М3, АК9М2, АК12М2, АК12ММгН, АК12М2МгН (ГОСТ 1583–93); сплавов алюминиевых деформируемых системы алюминий-кремний марки 4147 (ГОСТ 4784–2019); сплавов алюминиевых деформируемых, предназначенных для изготовления сварочной проволоки марки СвАК5 (ГОСТ 4784–2019) спектральными и химическими методами анализа.

СО могут применяться для поверки средств измерений при условии соответствия стандартных образцов обязательным требованиям, установленным в методиках поверки средств измерений; для испытаний СИ и СО в целях утверждения типа при условии соответствия их метрологических и технических характеристик критериям, установленным в программах испытаний СИ и СО в целях утверждения типа; для других видов метрологического контроля при соответствии метрологических характеристик СО требованиям процедур метрологического контроля.

Область применения: цветная металлургия.

Способ аттестации – использование государственных эталонов единиц величин

Аттестованная характеристика СО: массовая доля элементов, %

Материал СО изготовлен методом плавления из алюминия марки А85 (ГОСТ 11069–2019) с введением примесей в виде двойных лигатур на основе алюминия. СО представляют собой цилиндры диаметром (40–60) мм, высотой (10–50) мм или стружку толщиной (0,1–0,5) мм. СО в виде цилиндров упакованы в полиэтиленовые пакеты или коробки, снабженные этикеткой и обеспечивающие сохранность при транспортировке. На нерабочей поверхности каждого цилиндра выбит индекс экземпляра СО. Стружка массой не менее 50 г расфасована в полиэтиленовые пакеты или коробки, на которые наклеены этикетки. Количество типов СО в наборе – 8.

ГСО 12159–2023

СО МАССОВОЙ КОНЦЕНТРАЦИИ ТОКСИКАНТОВ В КРОВИ (комплект ЭТ)

СО предназначен для аттестации методик (методов) измерений и контроля точности результатов измерений массовой концентрации токсикантов в крови; калибровки, установления и контроля стабильности градуировочных (калибровочных) характеристик хроматографов и других, в том числе специализированных, средств измерений (СИ), предназначенных для определения массовой концентрации токсикантов в крови; контроля метрологических характеристик СИ при проведении их испытаний, в том числе в целях утверждения типа; характеристика стандартных образцов, материалов. СО могут применяться для поверки хроматографов и других, в том числе специализированных, средств измерений (СИ), предназначенных для определения массовой концентрации токсикантов в крови при условии соответствия его метрологических и технических характеристик критериям, установленным в методиках поверки соответствующих средств измерений.

Область применения: здравоохранение, охрана труда, судебная медицина.

Способ аттестации – применение аттестованных методик измерений

Аттестованная характеристика СО: массовая концентрация компонента, г/дм³

СО представляют собой человеческую кровь, содержащую токсиканты (этанол, метанол, ацетон, пропанол-2). Комплект состоит из шести СО, расфасованных во флаконы из темного стекла с этикеткой, объем крови составляет не менее 1,5 см³ и 3 см³ во флаконах, помещенных в картонную коробку или другую упаковку, обеспечивающую их сохранность.

ГСО 12160–2023

СО ТЕМПЕРАТУРЫ ЗАМЕРЗАНИЯ (КРИСТАЛЛИЗАЦИИ) НЕФТЕПРОДУКТОВ (СО ТЗК-ПА)

СО предназначен для аттестации методик измерений и контроля точности результатов измерений температуры замерзания (кристаллизации) нефтепродуктов по ГОСТ 32402–2013, ASTM D7153–15e1, ГОСТ Р 54280–2010, ГОСТ Р 53706–2009, ГОСТ 33195–2014, ASTM D2386–19, ГОСТ Р 52332–2005, ГОСТ 33197–2014, ASTM D5972–16, ISO 3013:1997, ГОСТ 5066–2018 (метод А), ASTM D7154–15(2021) e1, ГОСТ ISO 3013–2016.

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 его метрологических и технических характеристик критериям, установленным в методиках калибровки средств измерений; для аттестации испытательного оборудования при условии соответствия его метрологических и технических характеристик требованиям, установленным в методиках аттестации испытательного оборудования.

Область применения: нефтехимическая, нефтеперерабатывающая, химическая промышленности.

Способ аттестации – межлабораторный эксперимент
Аттестованная характеристика СО: температура замерзания (кристаллизации) нефтепродуктов, °С

СО представляет собой смесь среднедистиллятного топлива с нормальным углеводородом, расфасованную во флакон с этикеткой, объем материала во флаконе не менее 30 см³, 50 см³, 100 см³ или не менее 250 см³.

ГСО 12161–2023

СО СОСТАВА ОКСИДА КОБАЛЬТА (комплект ОКС)

СО предназначен для установления и контроля стабильности градуировочной (калибровочной) характеристики средств измерений при определении состава кобальта марок К1Ау, К1А, К1 (ГОСТ 123–2018), марок NORILSK PRIME, NORILSK I, NORILSK II, NORILSK III (ТУ 24.45.30–231–48200234–2017) и кобальтового порошка марки ПК-1у (ГОСТ 9721–79) спектральными методами по ГОСТ 8776–2010 и аттестованным методикам измерений; аттестации методик измерений массовой доли элементов в кобальте.

СО могут применяться для контроля точности результатов измерений массовой доли элементов в кобальте при соотношении погрешностей аттестованных значений СО и погрешности методики измерений не более 1:3.

Область применения: цветная металлургия.

Способ аттестации – расчетно-экспериментальный

Аттестованная характеристика СО: массовая доля элементов (в пересчете на кобальт), %

СО представляют собой синтезированные смеси оксидов кобальта и элементов-примесей в виде порошков крупностью около 0,1 мм, расфасованные массой по 50 г в пластиковые банки с этикеткой. Количество экземпляров СО в комплекте – 2.

ГСО 12162–2023

СО СОСТАВА АЦЕТАЗОЛАМИДА (МЭЗ-069)

СО предназначен для контроля точности результатов измерений и аттестации, валидации методик измерений массовой доли ацетазоламида 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 методик калибровки; характеристики стандартных образцов, материалов.

Область применения: фармацевтическая промышленность, здравоохранение, ветеринарная промышленность, судебно-медицинская экспертиза, судебная экспертиза, научные исследования.

Способ аттестации – применение аттестованных методик измерений

Аттестованная характеристика СО: массовая доля ацетазоламида, %

СО представляет собой субстанцию ацетазоламида, белый или почти белый кристаллический порошок, расфасованный массой от 100 мг до 500 мг во флаконы из стекла объемом 10 см³ с обжимными колпачками, помещенные в zip-пакет. Флакон и zip-пакет снабжены этикетками.

ГСО 12163–2023

СО СОСТАВА МЕТОТРЕКСАТА (МЭЗ-092)

СО предназначен для контроля точности результатов измерений и аттестации, валидации методик измерений массовой доли метотрексата 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 методик калибровки; характеристики стандартных образцов, материалов.

Область применения: фармацевтическая промышленность, здравоохранение, ветеринарная промышленность, судебно-медицинская экспертиза, судебная экспертиза, научные исследования.

Способ аттестации – применение аттестованных методик измерений

Аттестованная характеристика СО: массовая доля метотрексата, %

СО представляет собой субстанцию метотрексата, желтый или оранжево-желтый кристаллический порошок, расфасованный массой 500 мг во флаконы из стекла объемом 10 см³ с обжимными колпачками, помещенные в zip-пакет. Флакон и zip-пакет снабжены этикетками.

ГСО 12164–2023

СО СОСТАВА ГАДОДИАМИДА (ГАДОДИАМИДА ГИДРАТА) (ГИЛС – Гадодамид)

СО предназначен для контроля точности результатов измерений и аттестации методик измерений массовой доли гадодамида в субстанции гадодамида гидрата, фармацевтических препаратах и материалах, в состав которых входит гадодамида 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 гадодамида, %

СО представляет собой субстанцию гадодамида гидрата белый или почти белый 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 12165–2023

СО СОСТАВА ГИДРОКСИХЛОРОХИНА (ГИДРОКСИХЛОРОХИНА СУЛЬФАТА) (ГИЛС – Гидроксихлорохин)

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

Области применения: здравоохранение, фармацевтическая промышленность, научные исследования.

Способ аттестации – использование государственных эталонов единиц величин

Аттестованная характеристика СО: массовая доля гидроксихлорохина сульфата, %

СО представляет собой субстанцию гидроксихлорохина сульфата, от белого до почти белого цвета 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 12166-2023

СО СОСТАВА ЛАКТУЛОЗЫ (ГИЛС – Лактулоза)

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

СО может использоваться для установления и контроля стабильности градуировочной (калибровочной) характеристики 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 лактулозы, %

СО представляет собой субстанцию лактулозы, белый или почти белый кристаллический порошок, расфасованный 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 12167-2023

СО СОСТАВА ПИРИДОСТИГМИНА БРОМИДА (ГИЛС – Пиридостигмина бромид)

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

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 пиридостигмина бромид, %

СО представляет собой субстанцию пиридостигмина бромид, 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 12168-2023

СО СОСТАВА ПРАМИПЕКСОЛА (ПРАМИПЕКСОЛА ДИГИДРОХЛОРИДА МОНОГИДРАТА) (ГИЛС – Прамипексол)

СО предназначен для контроля точности результатов измерений и аттестации методик измерений массовой доли прамипексола дигидрохлорида в субстанции прамипексола дигидрохлорида моногидрата, фармацевтических препаратах и материалах, в состав которых входит прамипексола дигидрохлорида моногидрат.

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 прамипексола дигидрохлорида, %

СО представляет собой субстанцию прамипексола дигидрохлорида моногидрата, 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 12169-2023

СО СОСТАВА ЦЕФТАЗИДИМА (СМЕСЬ С КАРБОНАТОМ НАТРИЯ) (ГИЛС – Цефтазидим)

СО предназначен для контроля точности результатов измерений и аттестации методик измерений массовой доли основного вещества в субстанции цефтазидима,

фармацевтических препаратах и материалах, в состав которых входит цефтазидим.

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 цефтазидима, %

СО представляет собой смесь цефтазидима пентагидрата и натрия карбоната, белый или почти белый кристаллический порошок, расфасованный по 300 мг во флаконы темного стекла марки ОС или ОС-1 с кримповыми крышками. Каждый флакон снабжается этикеткой и помещается в полиэтиленовый пакет.

ГСО 12170–2023

СО МАССОВОЙ ДОЛИ ИОНОЛА (АГИДОЛА-1) В ТУРБИННОМ МАСЛЕ (комплект И-Тур-Эл)

СО предназначен для установления и контроля стабильности градуировочных (калибровочных) характеристик газовых и жидкостных хроматографов; аттестации методик измерений и контроля точности результатов измерений массовой доли ионола в турбинных маслах при условии соответствия метрологических и технических характеристик СО критериям, установленным в методиках измерений.

Стандартные образцы (СО) могут применяться для поверки газовых и жидкостных хроматографов при условии соответствия СО обязательным требованиям, установленным в методиках поверки газовых и жидкостных хроматографов; для других видов метрологического контроля при соответствии метрологических характеристик СО требованиям процедур метрологического контроля.

Область применения: энергетическая промышленность.

Способ аттестации – расчетно-экспериментальный

Аттестованная характеристика СО: массовая доля ионола, %

Материалы СО представляют собой растворы ионола в турбинном масле марки Тп-22С (ТУ 38.101821–2013). СО расфасованы по 25 см³ во флаконы из темного стекла или ПЭТ-флаконы вместимостью не менее 25 см³

с этикеткой, закрытые полиэтиленовой пробкой и винтовой крышкой. Количество СО в комплекте – 3.

ГСО 12171–2023

СО СОСТАВА ОСАЖДЕННЫХ МЕТАЛЛОВ НА СОРБЦИОННЫХ ФИЛЬТРАХ (комплект Ф1-Ф5)

СО предназначены для установления и контроля стабильности градуировочной (калибровочной) характеристики рентгено-флуоресцентных спектрометров при измерении массовой концентрации тяжелых металлов в объектах окружающей среды в соответствии с методиками измерений; калибровки рентгено-флуоресцентных спектрометров; аттестации методик измерений и контроля точности результатов измерений массовой концентрации тяжелых металлов в объектах окружающей среды, полученных по методикам (методам) измерений в процессе их применения в соответствии с установленными в них алгоритмами.

Область применения: охрана окружающей среды, производственный контроль санитарно-гигиенических условий труда.

Способ аттестации – расчетно-экспериментальный

Аттестованная характеристика СО: массовая концентрация металлов, мг/м³

СО представляют собой комплект 5 сорбционных фильтров ДЭТАТА (диаметр 25 мм) с осажденными на них металлами (ванадий, висмут, железо, кобальт, марганец, медь, никель, свинец, хром, цинк). Каждый фильтр размещен между слоями полиэтилентерефталатной пленки ПЭТ-КЭ (толщиной 5 мкм) и закреплен в полиэтиленовом фильтродержателе. Комплект упакован в полиэтиленовый контейнер с этикеткой.

ГСО 12172–2023

СО СТАЛИ ЛЕГИРОВАННОЙ ТИПА 10ХСНД (ИСО УНЛ10)

СО предназначен для аттестации, валидации и верификации методик измерений, контроля точности результатов измерений, установления и контроля стабильности градуировочных характеристик при определении химического состава сталей легированных химическими и физико-химическими методами.

СО может применяться для поверки средств измерений при условии его соответствия обязательным требованиям, установленным в поверочных схемах и методиках аттестации эталонов единиц величин или методиках поверки средств измерений; для калибровки средств измерений при условии соответствия его метрологических и технических характеристик требованиям методик калибровки; для испытаний средств измерений и стандартных образцов в целях утверждения типа

при условии соответствия его 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, %

Материал СО приготовлен из стали легированной типа 10ХСНД (ГОСТ 19281–2014) в виде неокисленной стружки толщиной не более 0,4 мм (ГОСТ 7565–81, ГОСТ Р ИСО 14284–2009). Материал расфасован по (100–300) г в банки, на которые наклеены этикетки. Банки упакованы в коробки с этикетками.

ГСО 12173–2023

СО МАССОВОЙ ДОЛИ БОРНОЙ КИСЛОТЫ В ТВЕРДОЙ МАТРИЦЕ (БК-ТМ СО УНИИМ)

СО предназначен для поверки и калибровки средств измерений; установления и контроля стабильности градуировочной (калибровочной) характеристики

средств измерений при соответствии метрологических характеристик стандартного образца требованиям методик измерений; испытаний средств измерений, в том числе в целях утверждения типа; при использовании в качестве фонового образца при контроле точности результатов измерений и аттестации методик измерений массовой доли элементов в твердых и жидких веществах и материалах рентгенофлуоресцентным методом.

Область применения: охрана окружающей среды, химическая промышленность, горнодобывающая промышленность.

Способ аттестации – использование государственных эталонов единиц величин

Аттестованная характеристика СО: массовая доля борной кислоты, %

СО представляет собой диск диаметром от 20 мм до 40 мм, высотой $(4,5 \pm 0,5)$ мм, изготовленный из борной кислоты по ГОСТ 9656–75 методом прессования. Экземпляр СО упакован в полиэтиленовый пакет и пластмассовый контейнер с этикеткой.

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 ведущих рецензируемых журналов и изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук» Высшей аттестационной комиссии по следующей номенклатуре научных специальностей:

2.2.4. Приборы и методы измерения (по видам измерений) (технические науки);

2.2.4. Приборы и методы измерения (по видам измерений) (физико-математические науки);

2.2.8. Методы и приборы контроля и диагностики материалов, изделий, веществ и природной среды (технические науки);

2.2.10. Метрология и метрологическое обеспечение (технические науки);

2.2.12. Приборы, системы и изделия медицинского назначения (технические науки);

2.2.12. Приборы, системы и изделия медицинского назначения (физико-математические науки).

Международный справочник научных изданий Ulrichsweb Global Serials Directory;

Базы данных Всероссийского института научной и технической информации Российской академии наук (ВИНИТИ РАН)

Russian Science Citation Index на платформе Web of science; Ядро РИНЦ;

научная электронная библиотека Elibrary.ru; Российская государственная библиотека; ресурс Google scholar; Техэксперт: Нормы, правила и стандарты РФ; электронная библиотека КиберЛенинка; научно-информационное пространство Соционет; Open Archives; Research Bible; Academic Keys; Dimensions; Lens; Research; WorldCat; Base; Mendeley; Baidu; EBSCO.

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 конец 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

the 1990s, the incidence of dengue fever has increased in many tropical and subtropical regions, including Hong Kong [1].

There are four species of dengue virus, *D. mosquito*, *D. sgtii*, *D. sgtens* and *D. sgti*, which are transmitted by the mosquito *Aedes albopictus*. The mosquito is a common pest in Hong Kong and is responsible for the transmission of dengue fever. The mosquito is a common pest in Hong Kong and is responsible for the transmission of dengue fever.

The mosquito is a common pest in Hong Kong and is responsible for the transmission of dengue fever. The mosquito is a common pest in Hong Kong and is responsible for the transmission of dengue fever. The mosquito is a common pest in Hong Kong and is responsible for the transmission of dengue fever.

The mosquito is a common pest in Hong Kong and is responsible for the transmission of dengue fever. The mosquito is a common pest in Hong Kong and is responsible for the transmission of dengue fever. The mosquito is a common pest in Hong Kong and is responsible for the transmission of dengue fever.

The mosquito is a common pest in Hong Kong and is responsible for the transmission of dengue fever. The mosquito is a common pest in Hong Kong and is responsible for the transmission of dengue fever. The mosquito is a common pest in Hong Kong and is responsible for the transmission of dengue fever.

The mosquito is a common pest in Hong Kong and is responsible for the transmission of dengue fever. The mosquito is a common pest in Hong Kong and is responsible for the transmission of dengue fever. The mosquito is a common pest in Hong Kong and is responsible for the transmission of dengue fever.

The mosquito is a common pest in Hong Kong and is responsible for the transmission of dengue fever. The mosquito is a common pest in Hong Kong and is responsible for the transmission of dengue fever. The mosquito is a common pest in Hong Kong and is responsible for the transmission of dengue fever.

The mosquito is a common pest in Hong Kong and is responsible for the transmission of dengue fever. The mosquito is a common pest in Hong Kong and is responsible for the transmission of dengue fever. The mosquito is a common pest in Hong Kong and is responsible for the transmission of dengue fever.

The mosquito is a common pest in Hong Kong and is responsible for the transmission of dengue fever. The mosquito is a common pest in Hong Kong and is responsible for the transmission of dengue fever. The mosquito is a common pest in Hong Kong and is responsible for the transmission of dengue fever.

