

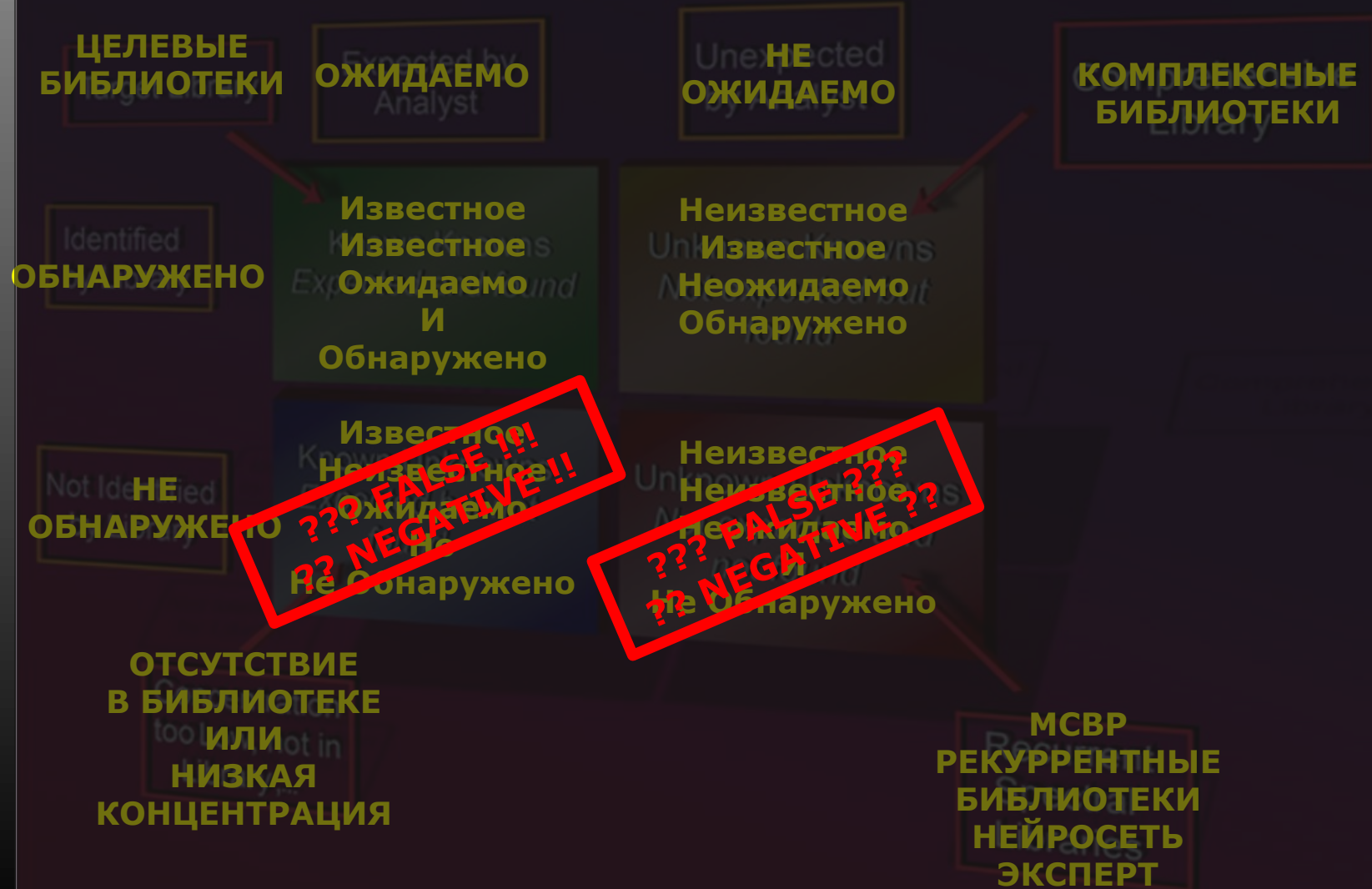
Вопросы выбора и
комплексного применения
библиотек масс-спектров в
химико-токсикологическом и
судебно-химическом анализе

*Печников А.Л.,
Желткова Л.А.,
Смирнов А.В.*

ВОПРОСЫ...

- Какими программами обрабатывать хроматограммы?
- Какие библиотеки можно применять?
- Какие лучше и какие хуже? Сколько библиотек достаточно?
- Почему мачфактор высокий, а идентификация ложная? Сколько пиков должно совпадать в спектрах?
- Какие библиотеки применяют коллеги в других регионах?

МАТРИЦА РАМСФИЛДА В ХТА



ОТРИЦАТЕЛЬНАЯ
ИДЕНТИФИКАЦИЯ

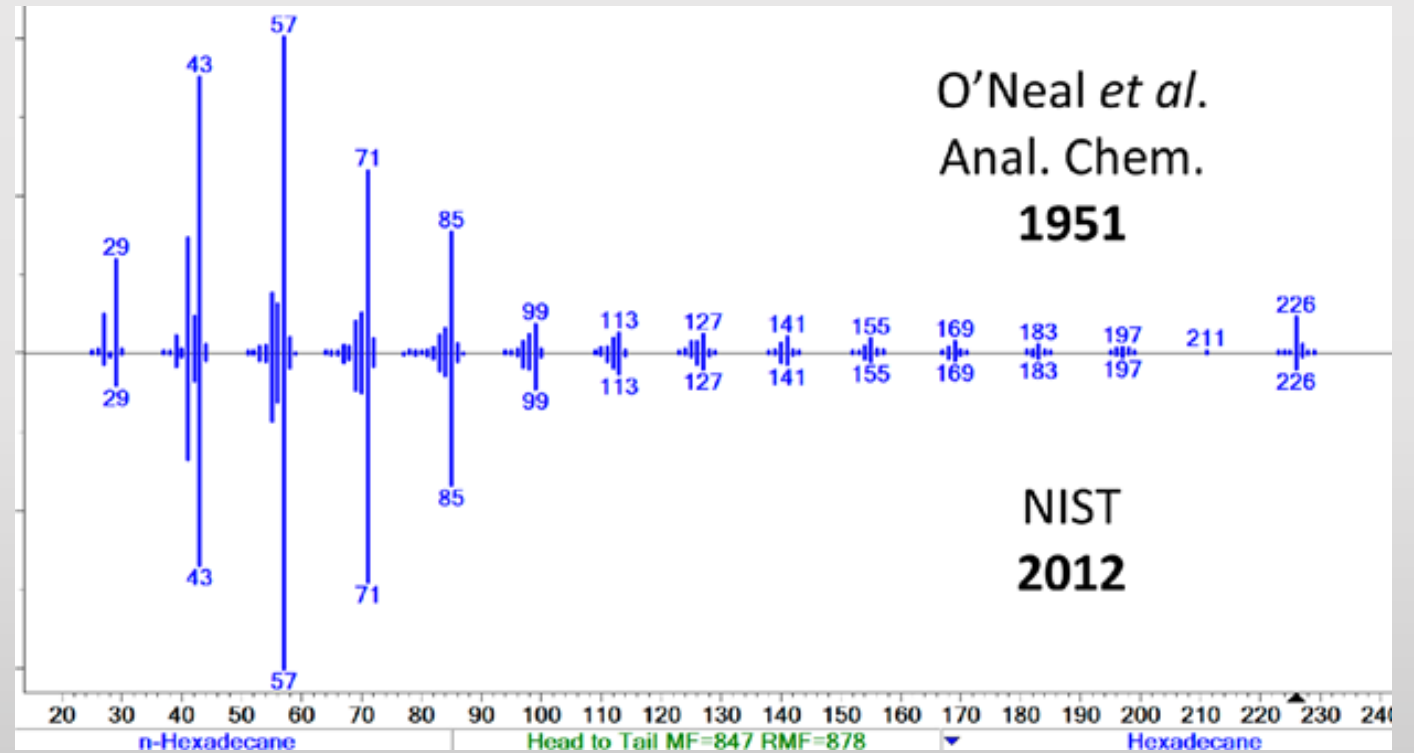
ТЕРРИТОРИЯ СУМРАКА



«ПОДВОДНЫЕ
КАМНИ»
БИБЛИОТЕЧНОГО
ПОИСКА

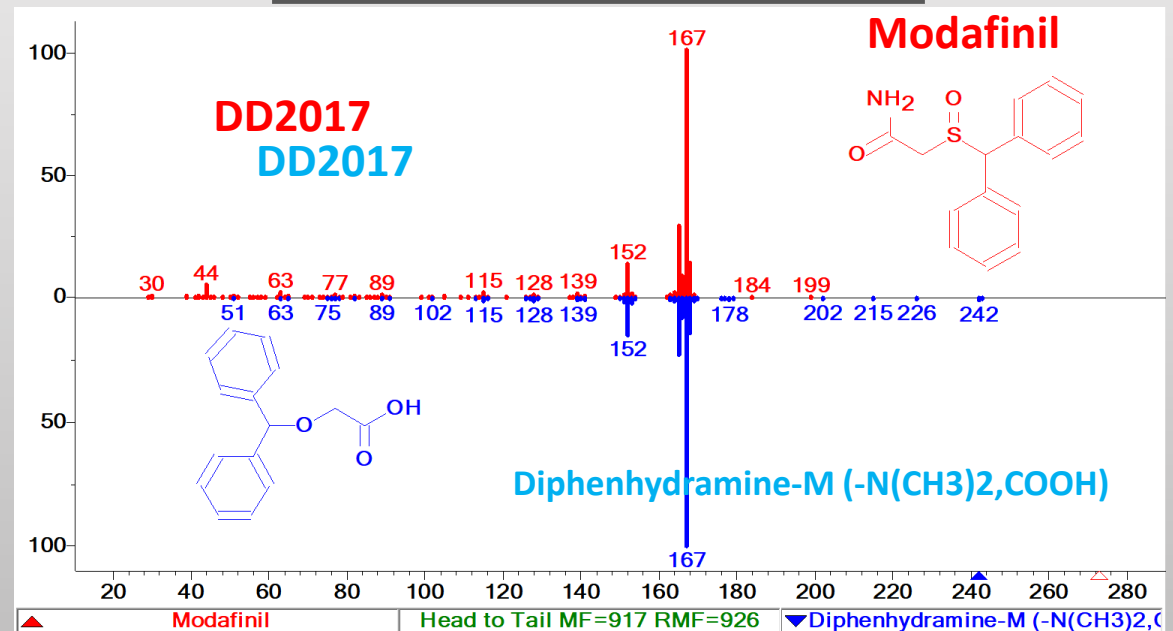
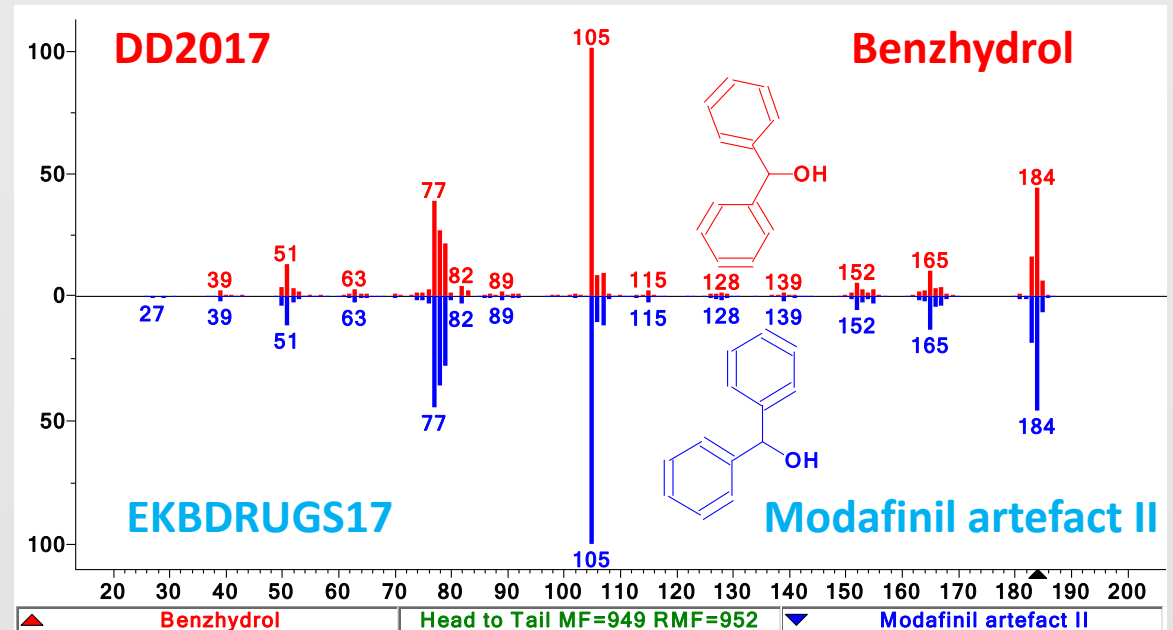
СТАБИЛЬНОСТЬ
СПЕКТРОВ

ЭЛЕКТРОННОЙ
ИОНИЗАЦИИ



ПРИМЕР
ЛОЖНОПОЛОЖИТЕЛЬНОЙ
ИДЕНТИФИКАЦИИ:

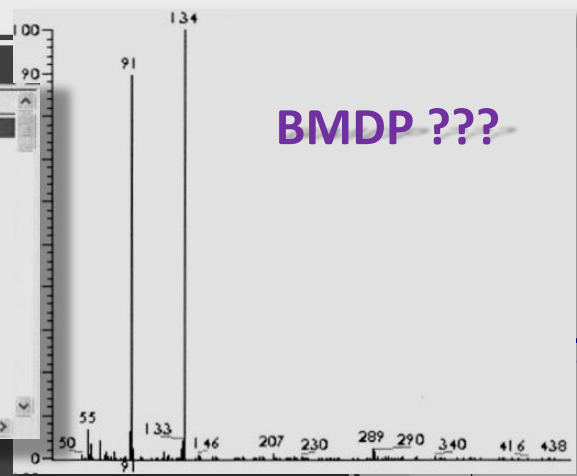
ОДИНАКОВЫЕ ИОНЫ С
НИЗКОЙ МАССОЙ
ОБЩЕЙ СУБСТРУКТУРЫ
(БЕНЗОИЛ и ДИФЕНИЛМЕТАН)



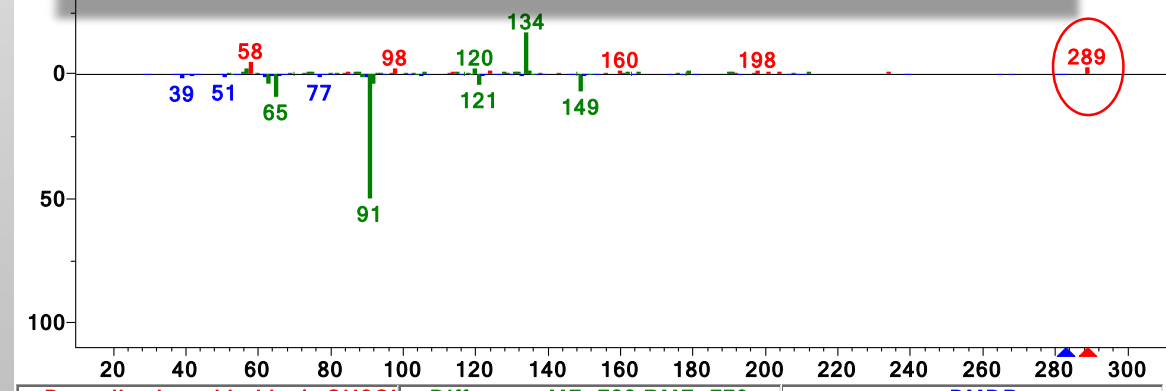
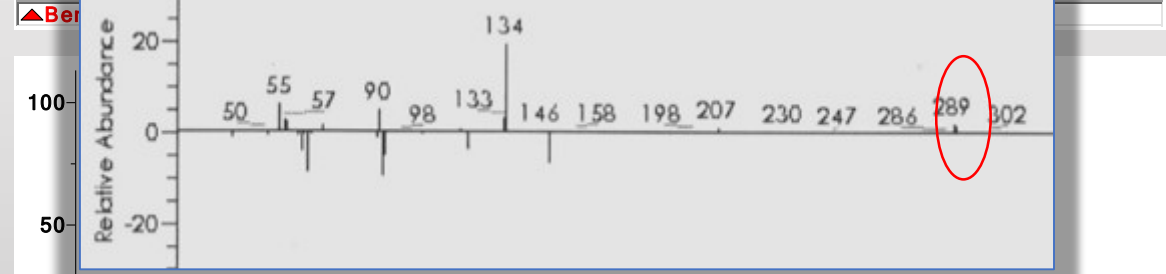
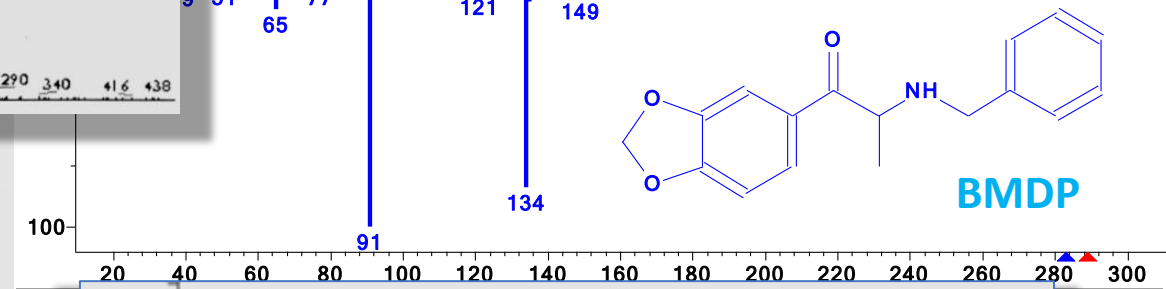
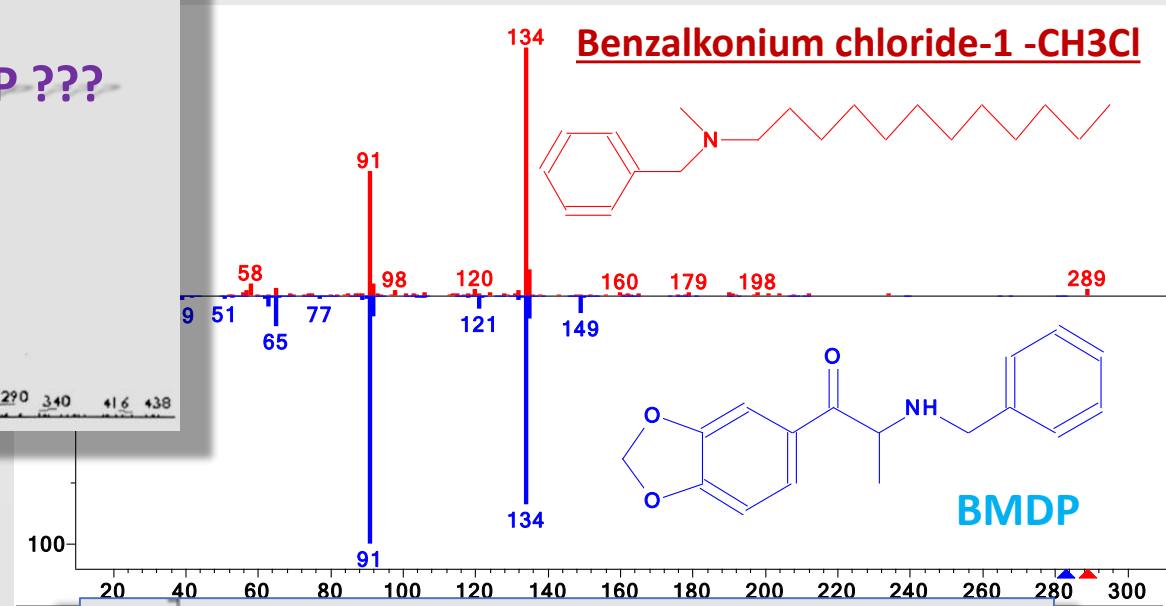
ПРИМЕР
ЛОЖНОПОЛОЖИТЕЛЬНОЙ
ИДЕНТИФИКАЦИИ:

ОДИНАКОВЫЕ ИОНЫ С
НИЗКОЙ МАССОЙ
ОБЩЕЙ СУБСТРУКТУРЫ
(БЕНЗИЛАМИН)

Ht	SI	RSI	Prob	Name	Library Name
1	721	781	36.71	BMDP	ekbdrugs.14
2	686	776	9.21	1,2-Et...	mainlib
3	681	765	7.42	3-(N-...	mainlib
4	678	760	6.56	3-(Be...	mainlib
5	676	744	6.05	N-Me...	mainlib
6	672	772	5.11	Phen...	mainlib
7	671	824	4.91	Ethan...	mainlib
8	668	745	4.34	BMDP	ekbdrugs.14
9	661	781	3.32	1-[1,3...	SUDMED_1420_NISTLIB_20140707
10	658	776	2.93	Benz...	mainlib
11	651	751	2.25	BMDP	SUDMED_1420_NISTLIB_20140707
12	643	741	1.67	Benz...	SUDMED_1420_NISTLIB_20140707
13	640	733	1.48	Benz...	mainlib
14	632	723	1.10	1-Pro...	mainlib
15	609	709	0.97	Benz...	SUDMED_1420_NISTLIB_20140707



BMDP ???



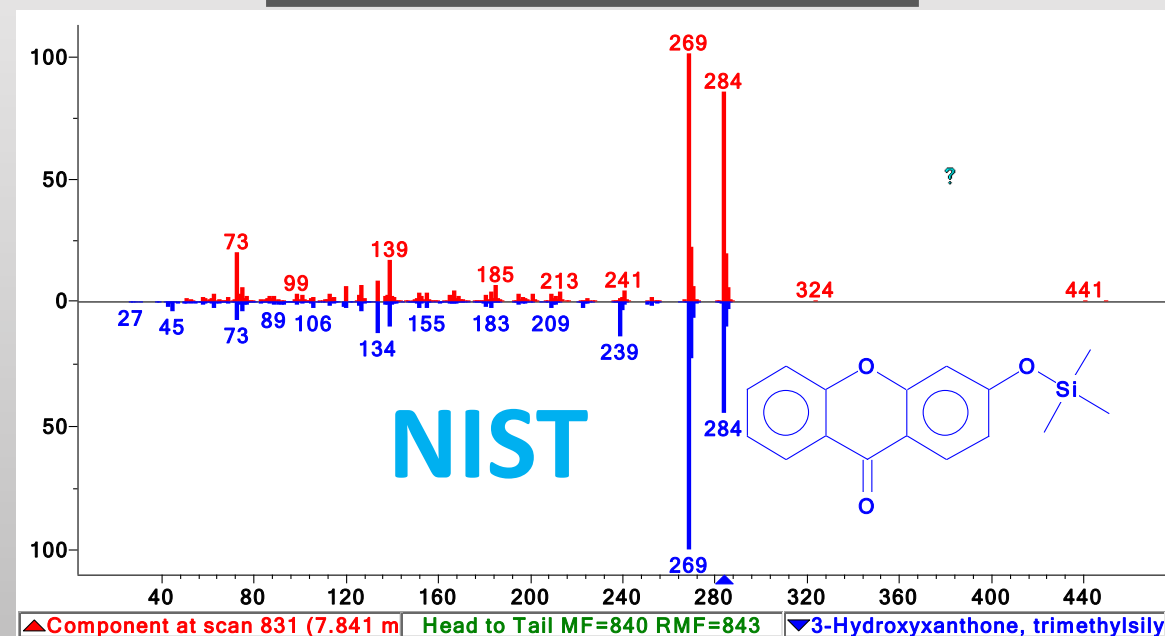
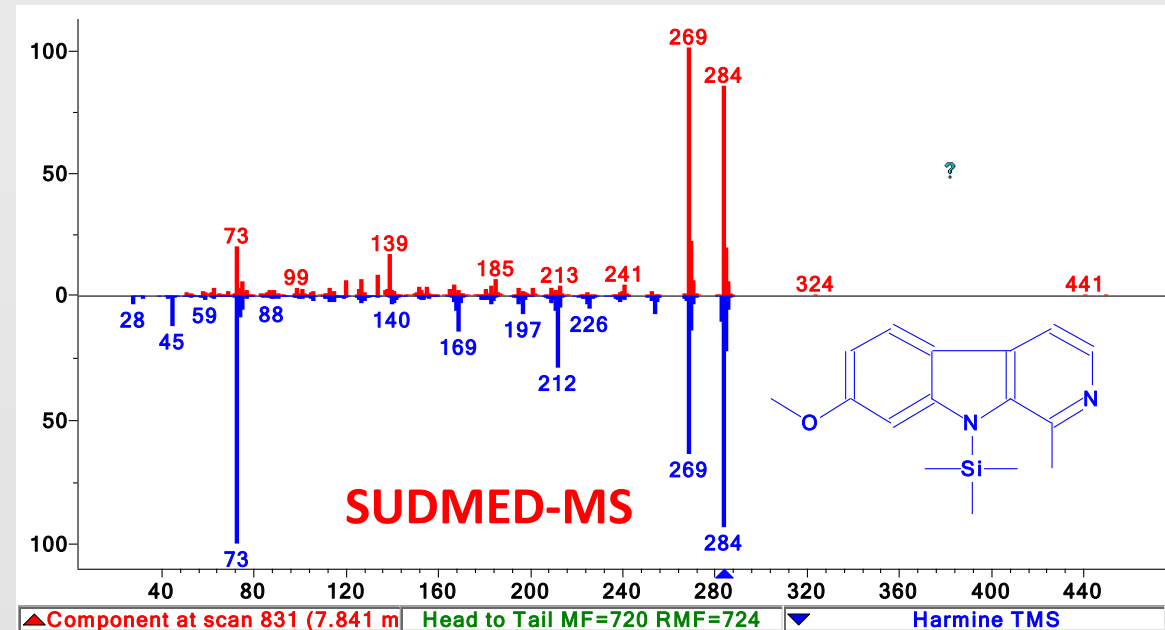
▲ Benzalkonium chloride-1 -CH3Cl Difference MF=728 RMF=779 ▼ BMDP

#	Library	Match	R.Match	DBs	Name
1	mainlib	832	835	0	3-Hydroxyxanthone, trimethylsilyl ether
2	mainlib	737	765	0	4-Acetylphenyl 5-acetyl-2-methoxypheny
3	replib	731	869	0	4-Cumylphenol, TMS derivative
4	mainlib	721	753	1	Flavone, 5,7-dihydroxy-8-methoxy-
5	mainlib	717	732	0	Bicyclo[3.3.0]octan-2-one, [7-(1-trimethyl
6	dd2017	713	716	0	Hamine TMS
7	sudmed-ms_...	713	716	0	Hamine TMS
8	mainlib	709	820	0	Pyrimidine, 4,5-dimethyl-2,6-bis(trimethyls

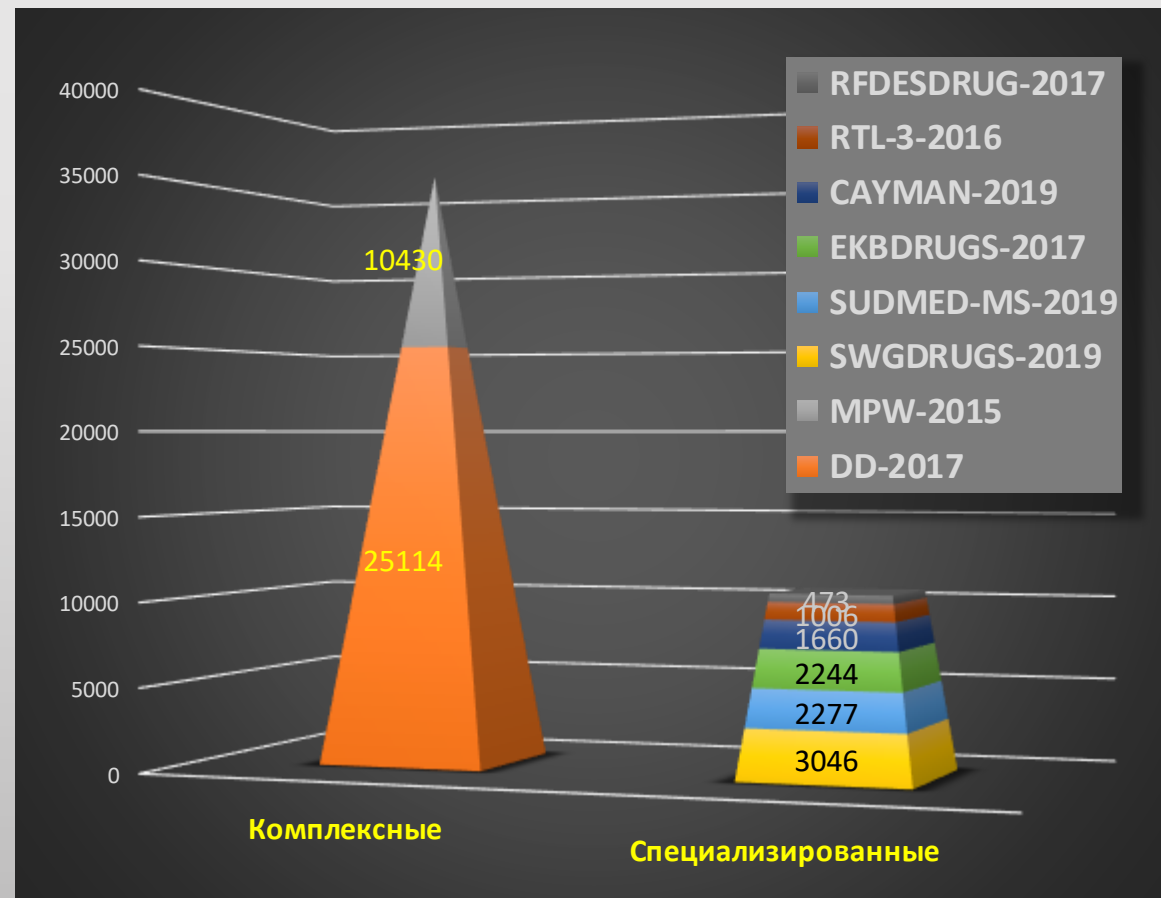
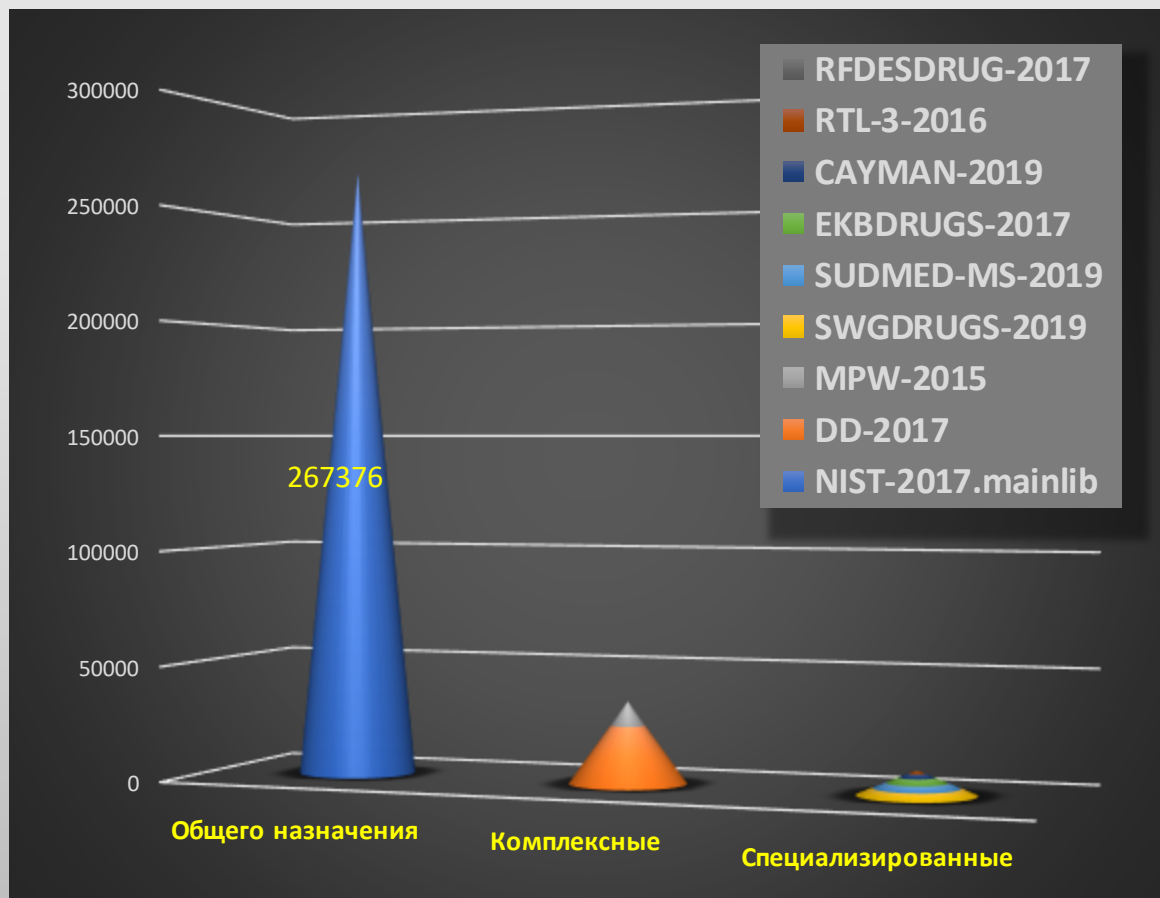
Width = 5.5 scans	Net = 82
Purity = 94%	Weighted = 81
Model = 269 m/z	Simple = 71

ПРИМЕР
ЛОЖНОПОЛОЖИТЕЛЬНОЙ
ИДЕНТИФИКАЦИИ:

ПОИСК ТОЛЬКО ПО
УЗКО-СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОЙ
БИБЛИОТЕКЕ БЕЗ ОЦЕНКИ
ИНДЕКСОВ УДЕРЖИВАНИЯ RI

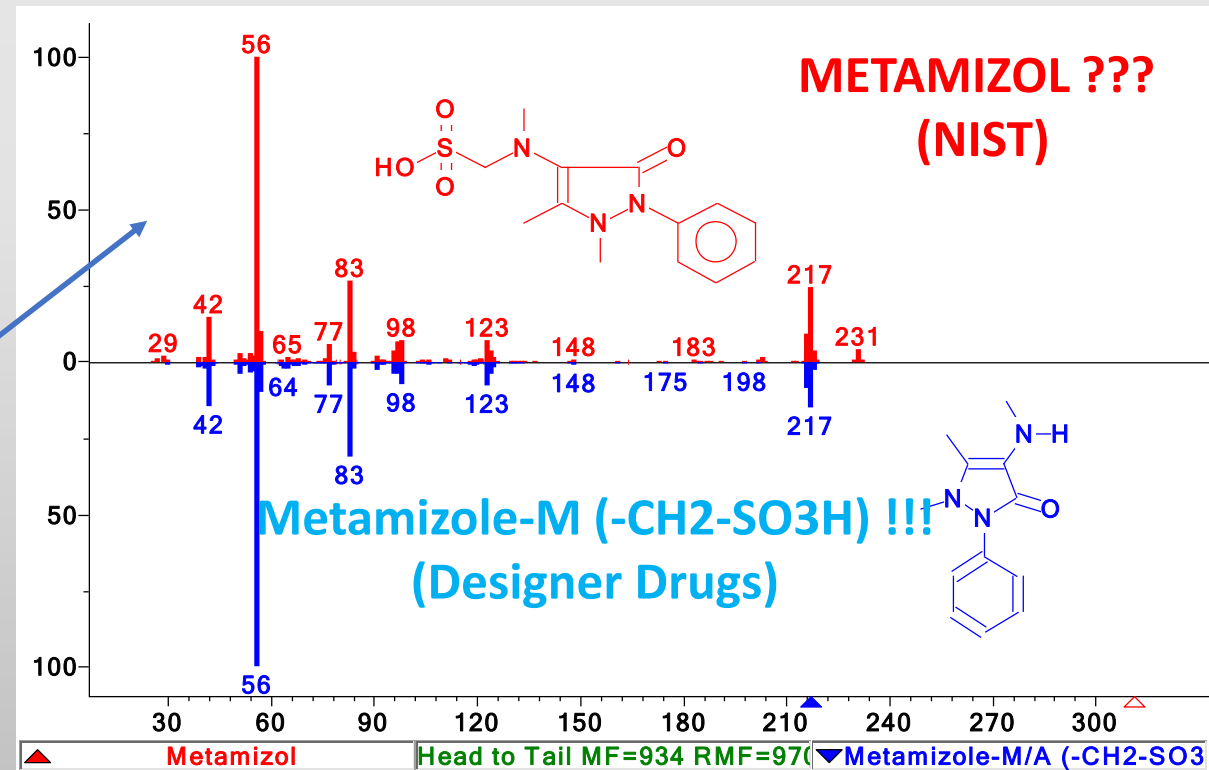
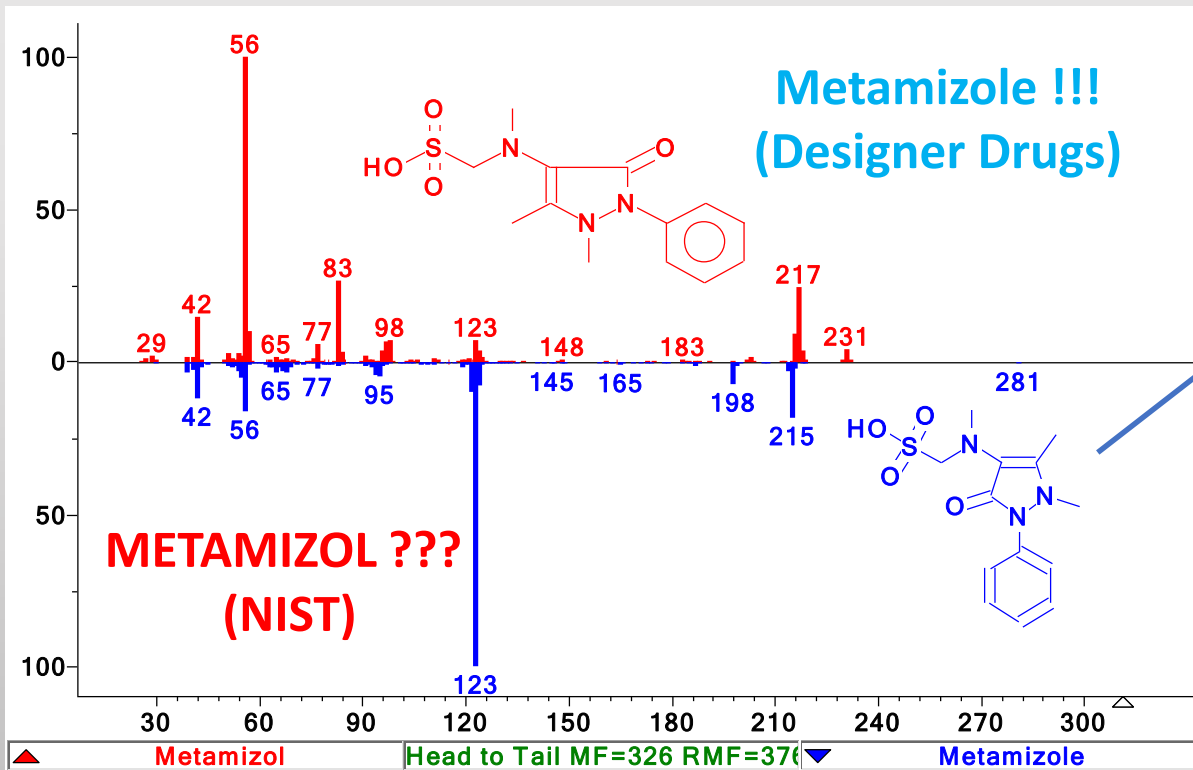


СРАВНЕНИЕ ОБЪЕМОВ ОБЩИХ, СПЕЦИАЛЬНЫХ КОМПЛЕКСНЫХ И СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫХ БИБЛИОТЕК

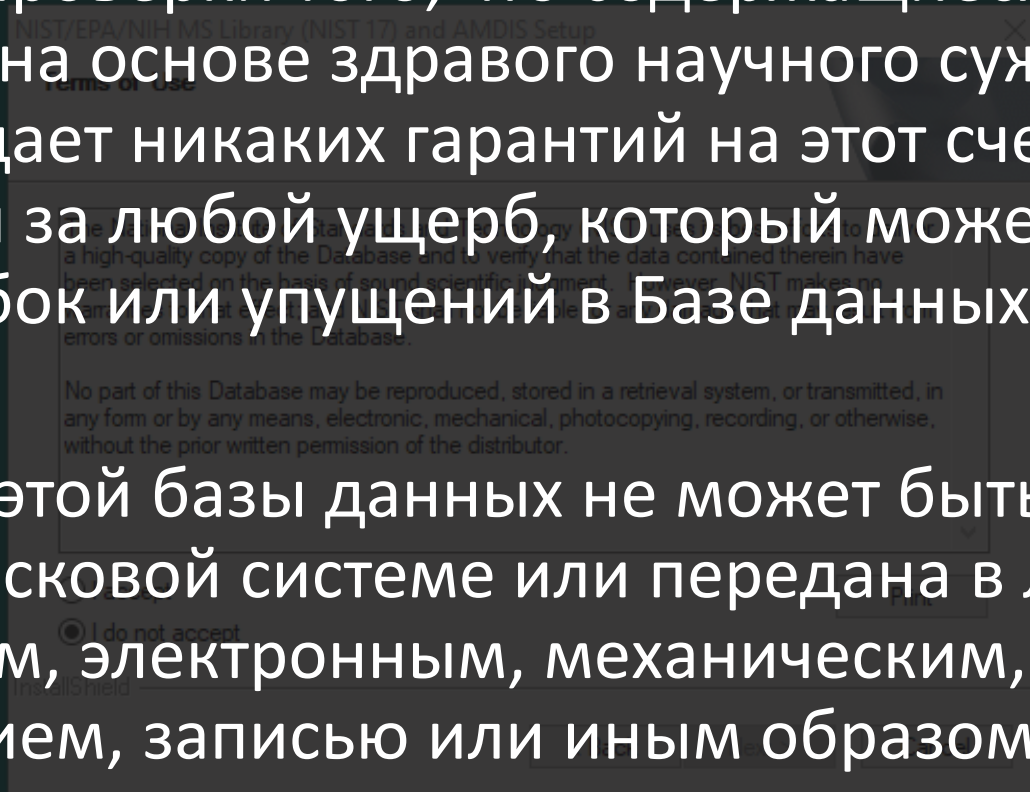


ПРИМЕР ОШИБКИ В БИБЛИОТЕКЕ NIST17
 СПЕКТР МЕТАБОЛИТА/АРТЕФАКТА МЕТАМИЗОЛА (-CH₂-SO₃H)
 ОШИБОЧНО НАЗВАН - МЕТАМИЗОЛОМ

ОШИБКА ИСПРАВЛЯЕТСЯ ПОИСКОМ ПО ДРУГИМ БИБЛИОТЕКАМ И ЭКСПЕРТНОЙ ОЦЕНКОЙ



- Национальный институт стандартов и технологий (NIST) делает все возможное для предоставления высококачественной копии базы данных и проверки того, что содержащиеся в ней данные были отобраны на основе здравого научного суждения. Тем не менее, NIST не дает никаких гарантий на этот счет; и NIST не несет ответственности за любой ущерб, который может возникнуть в результате ошибок или упущений в Базе данных.
- Никакая часть этой базы данных не может быть воспроизведена, сохранена в поисковой системе или передана в любой форме или любым способом, электронным, механическим, фотокопированием, записью или иным образом, без предварительного письменного разрешения дистрибьютора.



Статистические данные и проблемы с идентификацией и интерпретацией результатов ХТИ

Норпромедол и альфа

- ПП РФ от 30.06.1998 г. №681
 - Тримеперидин (промедол) – список II
 - Альфапродин – список I
- Схожие масс-спектры для ГХ-МС
- Масс-спектра норпромедола в биб
- Сведений об изъятиях альфапроди

Мебеверин

- Ложноположительный результат ИХА на МДМА
- Основные метаболиты – мебевериновая кислота, мебевериновый спирт, вератровая кислота, дезметилмебевериновая кислота
- Минорные метаболиты – **РМА, РМЕА**
- В качестве выбора метода анализа – LC-MS/MS

ОПРОС

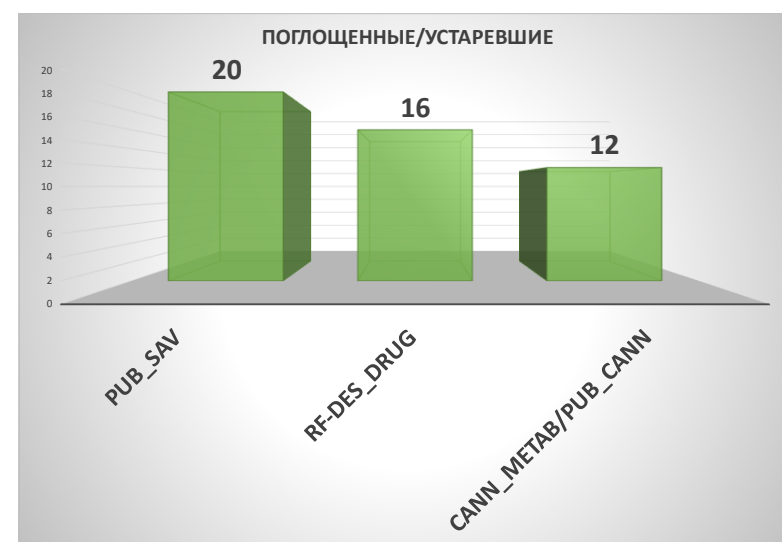
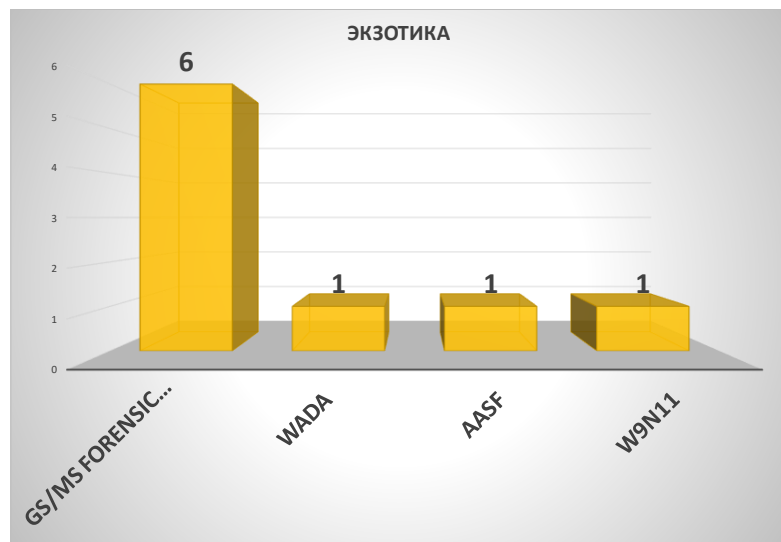
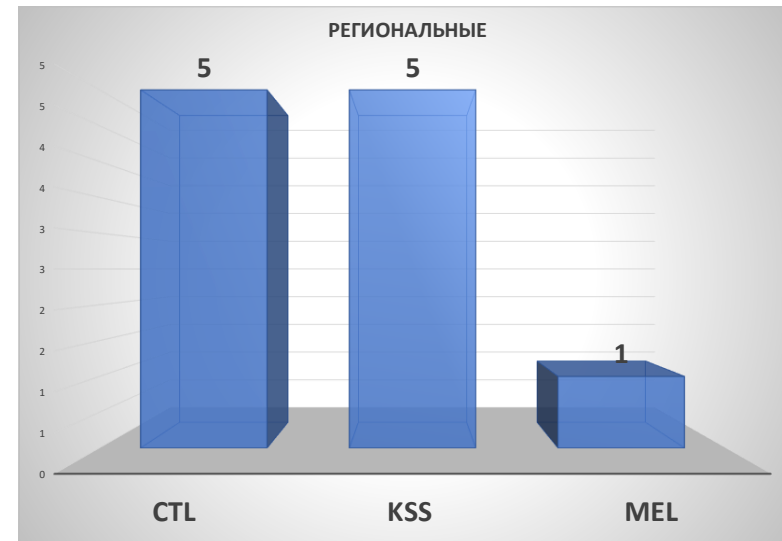
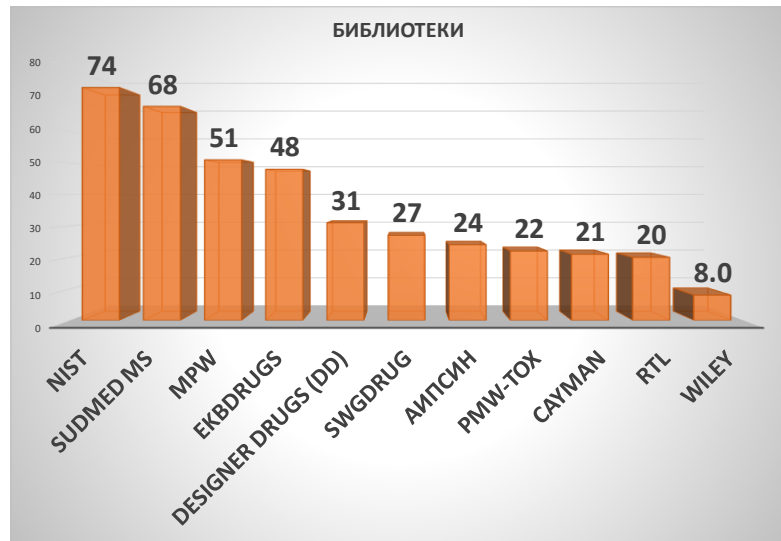
В анкетировании
приняли участие
78 лабораторий:

67 ХТЛ

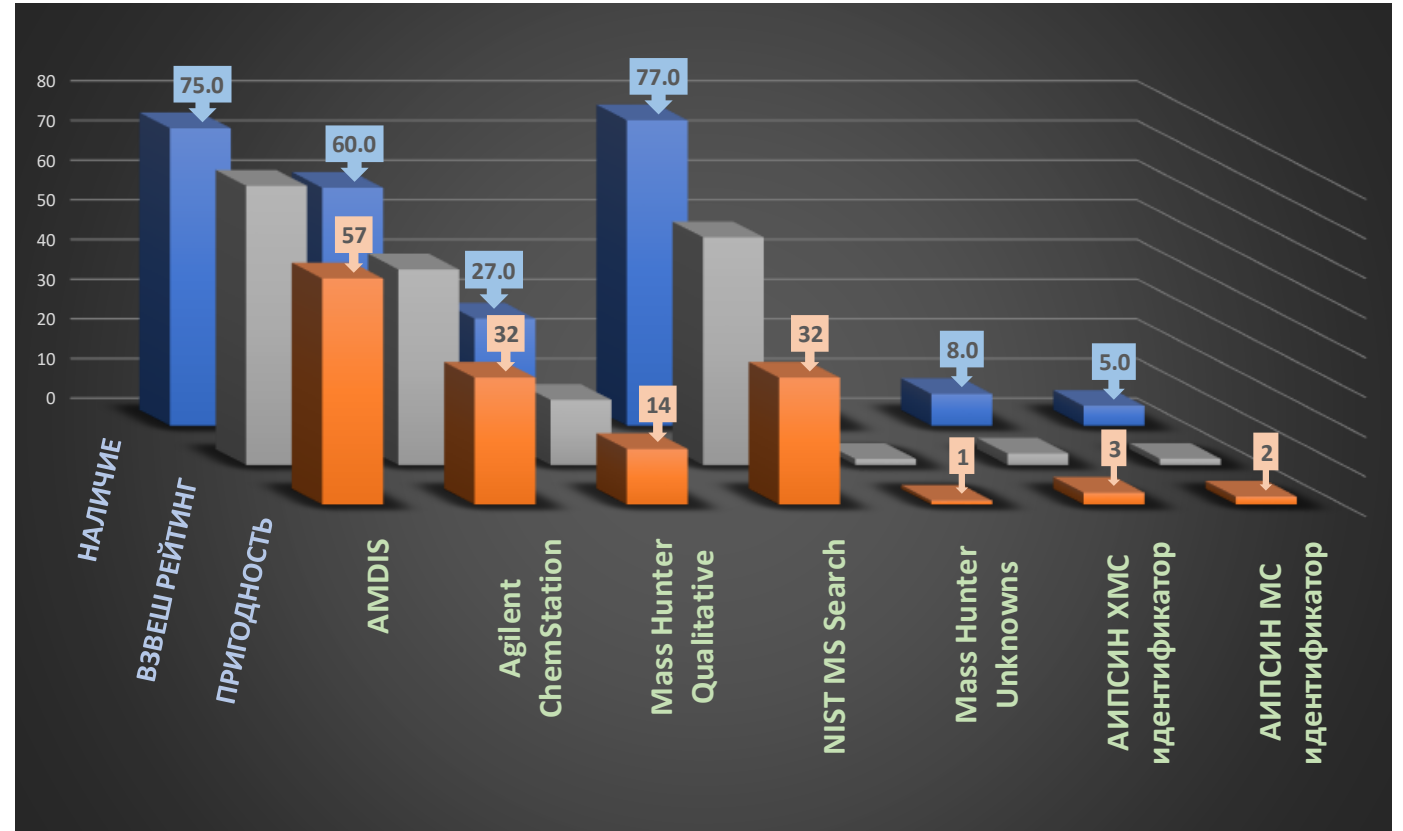
11 СХО

*Приносим
благодарность
всем принявшим
участие в
подготовке
данного доклада!*

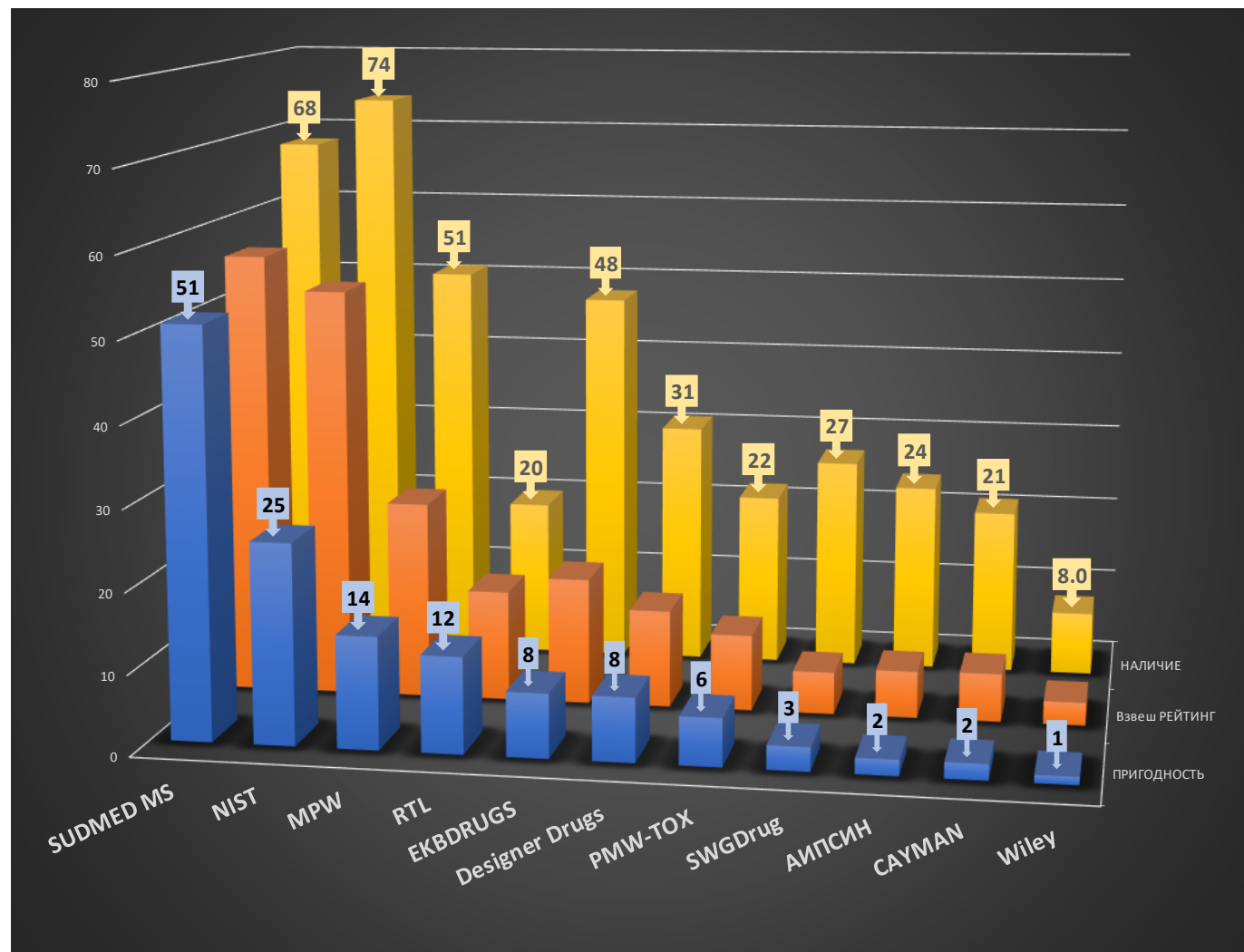
ВОПРОС 1:	КАКИМ ИЗ ИСПОЛЬЗУЕМЫХ ВАМИ ПРОГРАММ ОТДАЕТЕ НАИБОЛЬШЕЕ ПРЕДПОЧТЕНИЕ В СВОЕЙ ПРАКТИКЕ? И ПОЧЕМУ?
ВОПРОС 2:	Какие из используемых Вами ПРОГРАММ не подходят для ХТИ и СХА? И почему?
ВОПРОС 3:	Каким из используемых Вами БИБЛИОТЕК масс-спектров отдаете наибольшее предпочтение в своей практике? И почему?
ВОПРОС 4:	Какие из используемых Вами БИБЛИОТЕК масс-спектров не подходят для ХТИ и СХА? И почему?
ВОПРОС 5:	Бывали ли ошибки по вине ПРОГРАММ или БИБЛИОТЕК? Опишите суть ошибок и наименование программ или библиотек.



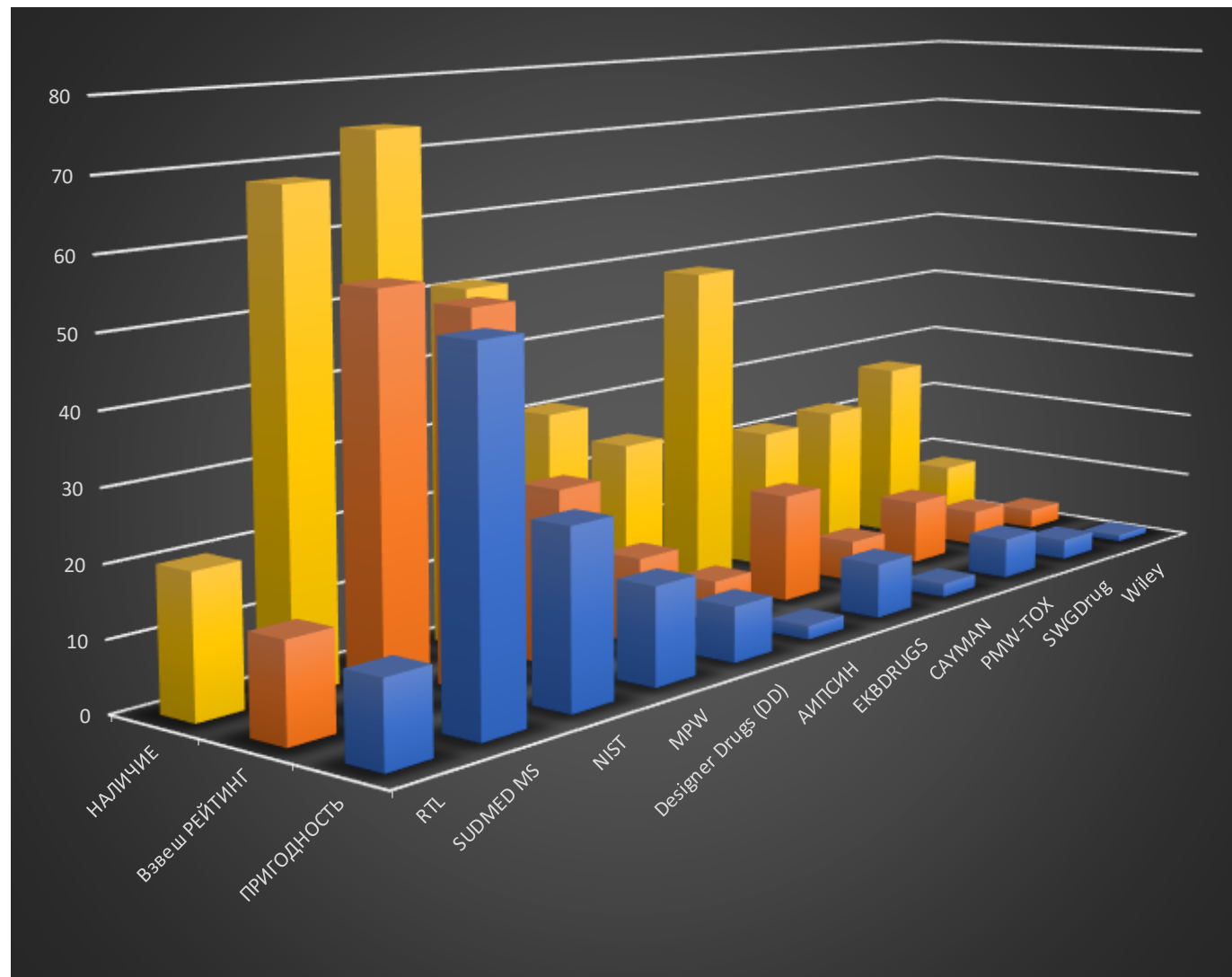
ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ПРОГРАММ



РЕЙТИНГ И НАЛИЧИЕ БИБЛИОТЕК



ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ БИБЛИОТЕК



ЦИТАТЫ ОТВЕТОВ СПЕЦИАЛИСТОВ НА ВОПРОСЫ ОБ «ОШИБКАХ»:

- «..При использовании только одной программы и библиотеки получаются недостоверные результаты, при комплексном использовании программ и библиотек вероятность ошибок сводится к минимуму..»
- «.. По вине программ или библиотек – не было ошибок. Оператор должен быть достаточно квалифицированным, умеющим корректно применять на практике имеющиеся программные продукты и оценивать результаты, в том числе используя данные из публикаций и справочной литературы..»
- «.. Неточности в библиотеках не приводят к неверной интерпретации масс-спектров, поскольку каждый «сомнительный» спектр в «ручном» режиме просматривается высококвалифицированным специалистом и анализируется с использованием нескольких библиотек, литературных данных, а также с учетом особенностей фрагментации молекул органических соединений..»

ВЫВОДЫ:

ВЫВОДЫ:

1. Самой востребованной системой библиотечного поиска является АМДИС;
2. Деконволюция называется важнейшим необходимым условием успешной обработки хроматограмм биологических объектов для получения очищенных спектров компонентов во всем диапазоне соотношений сигнал-шум;
3. Необходимым условием успешного решения задач называется комплексное применение специализированных и общих библиотек, различных поисковых систем и критическая, комплексная оценка специалистом всех полученных результатов и исходных данных в совокупности;

ВЫВОДЫ:

4. Самыми востребованными и применимыми для целей СХА и ХТА являются на данном этапе библиотеки:
 - 1) **SUDMED-MS**(включая `pub_cann`, `pub_sav` и `rfdesdrug`),
 - 2) **NIST**,
 - 3) **MPW**,
 - 4) **RTL**,
 - 5) **EKBDRUGS**,
 - 6) **DESIGNER DRUGS**;

ВЫВОДЫ:

5. Усредненная последовательность применения этих библиотек:
 - 1) SUDMED-MS и/или RTL,
 - 2) NIST,
 - 3) MPW,
 - 4) DESIGNER DRUGS,
 - 5) EKBDRUGS;

ВЫВОДЫ:


6. Значимых ошибок и неточностей в библиотеках, оказывающих влияние на результаты идентификации при правильном применении – не выявлено (кроме известных ошибок в RTL и NIST);
7. Однако имеется тенденция к применению только высокорейтинговых специализированных или регионально-ориентированных библиотечных сборок, а в некоторых лабораториях – только устаревших классических библиотек, в том числе без деконволюции, что чревато появлением систематической ошибки в виде ложноотрицательных результатов;

ВЫВОДЫ:

8. Не обновляются классические библиотеки: в среднем используются версии NIST – 2014 год, Designer Drugs – 2014 и MPW – 2011 год, т.е. отставание на 5-8-10 лет;
9. Недостаточно распространена и недостаточно используется библиотека Designer Drugs, которая содержит ценные актуальные спектры НПС и их метаболитов и дериватов, которые отсутствуют в NIST и MPW

Утвержденные методические рекомендации РЦСМЭ, Информационные письма ННЦН и Рекомендации ФМКМС СЭ

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«РОССИЙСКИЙ ЦЕНТР СУДЕБНО-МЕДИЦИНСКОЙ ЭКСПЕРТИЗЫ
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
(125284, Москва, ул. Поликарпова, д. 12/13)

«Утверждено»
Директор ФГБУ «РЦСМЭ»
Минздрава России,
Главный внештатный специалист
по судебно-медицинской экспертизе
Минздрава России
доктор медицинских наук

А.В. Ковалев
18 июня 2019 г.

СУДЕБНО-ХИМИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ВОЛОС, НОГТЕВЫХ
СРЕЗОВ, КРОВИ, МОЧИ, ОРГАНОВ И ТКАНЕЙ ТРУПА НА
НАЛИЧИЕ ПСИХОАКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ, ВКЛЮЧАЯ
МЕТАБОЛИТЫ/МАРКЕРЫ СИНТЕТИЧЕСКИХ
КАННАБИМЕТИКОВ МЕТОДОМ ГАЗОВОЙ ХРОМАТОГРАФИИ
С МАСС-СЕЛЕКТИВНЫМ ДЕТЕКТИРОВАНИЕМ

Методические рекомендации

Москва
2019

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
НАУЧНЫЙ ЦЕНТР НАРКОЛОГИИ

«Утверждено»
Директор ФГБУ ННЦ Наркологии
Минздрава России, профессор, д.м.н.
Е.А. Кошкина

2014 г.

НАЛИЧИЕ ПСИХОАКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ В БИОЛОГИЧЕСКИХ
ЖИДКОСТЯХ МЕТОДОМ ГАЗОВОЙ ХРОМАТОГРАФИИ С
МАСС-СЕЛЕКТИВНЫМ ДЕТЕКТИРОВАНИЕМ

Информационное письмо

Москва
2014 г.

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
НАУЧНЫЙ ЦЕНТР НАРКОЛОГИИ

«Утверждено»
Директор ФГБУ ННЦ Наркологии
Минздрава России, профессор, д.м.н.
Е.А. Кошкина

2014 г.

НАЛИЧИЕ СИНТЕТИЧЕСКИХ КАННАБИМЕТИКОВ В МОЧЕ
МЕТОДОМ ГАЗОВОЙ ХРОМАТОГРАФИИ С
МАСС-СЕЛЕКТИВНЫМ ДЕТЕКТИРОВАНИЕМ

Информационное письмо

Москва
2014 г.

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
НАУЧНЫЙ ЦЕНТР НАРКОЛОГИИ

«Утверждено»
Директор ФГБУ ННЦ Наркологии
Минздрава России
Е.А. Кошкина

2014 г.

НАЛИЧИЕ СИНТЕТИЧЕСКИХ КАННАБИМЕТИКОВ, НАРКОТИЧЕСКИХ,
ПСИХОАКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ И ИХ МЕТАБОЛИТОВ В МОЧЕ, ВОЛОСАХ И НОГТЯХ
МЕТОДОМ ГАЗОВОЙ ХРОМАТОГРАФИИ С МАСС-СПЕКТРОМЕТРИЧЕСКИМ
ДЕТЕКТИРОВАНИЕМ

Информационное письмо

Москва
2014 г.

МИНИСТЕРСТВО
ВНЕШНИХ ДЕЛ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
Государственное
учреждение
«Информационно-методический
центр
МВД России»
ул. Садовая, 3, Москва, 125130
Т. Факс (499) 155-44-48
т. 37/10- 2271

Информационное письмо

Уважаемые коллеги!

Библиотека масс-спектров EKBDRUGS рекомендована для
использования в практике судебно-экспертных учреждений федеральных
органов исполнительной власти России на 26-ом заседании Федерального
научно-координационно-методического совета (ФМКМС) по
вопросам взаимодействия с органами внутренних дел и экспертным исследованиям от 24 июня 2011 года.

Начальник
Информационно-методического центра



Г.В. Саенко

ЧТО ДЕЛАТЬ?

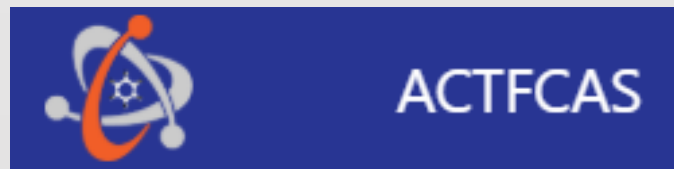
ОБРАТИТЬСЯ ЧЕРЕЗ ПРОФЕССИОНАЛЬНОЕ СООБЩЕСТВО К ЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНЫМ АССОЦИАЦИЯМ:



ФЕДЛАБ



АСХТАиСХА



АСМЭ



АСАСМТ



ПРЕДЛОЖИТЬ
АССОЦИАЦИЯМ
РЕКОМЕНДОВАТЬ К
ПРИМЕНЕНИЮ
ПРОГРАММЫ ДЛЯ
АВТОМАТИЗИРОВАННОЙ
ИДЕНТИФИКАЦИИ:

1. **AMDIS** - Автоматизированная система масс-спектральной деконволюции хроматограмм и идентификации выделенных масс-спектров. Предоставляется как часть полного пакета базы данных MS NIST, можно загрузить как отдельную программу.

<http://www.amdis.net>

2. **NIST MS Search Program** – Система поиска по масс-спектрам. Предоставляется как часть полного пакета базы данных MS NIST, можно загрузить как отдельную программу.

<https://chemdata.nist.gov/dokuwiki/doku.php?id=chemdata:start>

ПРЕДЛОЖИТЬ
АССОЦИАЦИЯМ
РЕКОМЕНДОВАТЬ К
ПРИМЕНЕНИЮ
АЛГОРИТМЫ
ПРИМЕНЕНИЯ
БИБЛИОТЕК

- При проведении нецелевых скрининговых исследований для исключения и идентификации широкого круга веществ, рекомендовать последовательное или параллельное применение нескольких библиотек самых последних версий, содержащих наиболее актуальную информацию о спектрах **(Отрицательное ХТЗ)**.
- При проведении целевого анализа возможно использование отдельных специализированных библиотек более старых версий, только при условии наличия в них спектров и характеристик целевых определяемых веществ **(Положительное ХТЗ)**.

ПРЕДЛОЖИТЬ АССОЦИАЦИЯМ РЕКОМЕНДОВАТЬ К ПРИМЕНЕНИЮ СЛЕДУЮЩИЕ БИБЛИОТЕКИ МАСС-СПЕКТРОВ ЭЛЕКТРОННОЙ ИОНИЗАЦИИ:

КОММЕРЧЕСКИЕ БИБЛИОТЕКИ:

NIST – коммерческая библиотека общего назначения Национального института стандартов США (NIST).

<https://chemdata.nist.gov/dokuwiki/doku.php?id=chemdata:start>

MPW - коммерческая масс-спектральная библиотека, ФРГ.

Авторы: Hans H. Maurer, Karl Pflieger, Armin A. Weber

Designer Drugs — коммерческая масс-спектральная библиотека, ФРГ.

Автор: Peter Roesner, <https://www.designer-drugs.de/>

EKBDRUGS (MS LIBRARY EKBDRUGS) – коммерческая специализированная экспертная электронная библиотека, Россия.
Автор: Шевырин Вадим Анатольевич vadim.shevyrin@gmail.ru

«AIP SIN WEB» - коммерческая ИПС «АИПСИН-Антинаркотики», Республика Беларусь.

Руководитель проекта: Юрченко Руслан Александрович:
yurchenko@aipsin.com, <https://aipsin.com/>

СВОБОДНЫЕ БИБЛИОТЕКИ:

SUDMED MASS SPECTRA (SUDMED MS) – некоммерческая специализированная экспертная библиотека, Россия.
Руководитель проекта, редактор: Печников Александр Леонидович: petchikov@gmail.com, <https://sudmed-ms.ru>

Cann Metab - некоммерческая специализированная экспертная библиотека, Россия.
Автор: Григорьев Андрей Михайлович,
chrzond4250@yandex.ru

Pub sav50 - некоммерческая специализированная экспертная библиотека, Россия.
Автор: Савчук Сергей Александрович, serg-savchuk@yandex.ru

RF-Des drug – некоммерческая специализированная экспертная электронная библиотека, Россия.
Автор: Васильев Андрей Борисович: goldnayk@mail.ru,
av@heveltech.ru, <http://rfdesdrug.ru/>

ПРЕДЛОЖИТЬ
АССОЦИАЦИЯМ
РЕКОМЕНДОВАТЬ
РЕГУЛЯРНЫЕ
ОБНОВЛЕНИЯ

Регулярно, централизованно обновлять, не реже 1 раза в 3 года или по мере выпуска обновленных версий, следующие ключевые библиотеки масс-спектров зарубежного происхождения:

1. **NIST** – коммерческая библиотека общего назначения Национального института стандартов США (NIST).
<https://chemdata.nist.gov/dokuwiki/doku.php?id=chemdata:start>
2. **MPW** - коммерческая масс-спектральная библиотека, ФРГ. Авторы: Hans H. Maurer, Karl Pflieger, Armin A. Weber
3. **Designer Drugs** — коммерческая масс-спектральная библиотека, ФРГ. Автор: Peter Roesner, <https://www.designer-drugs.de/>

ПРЕДЛОЖИТЬ
АССОЦИАЦИЯМ
РЕКОМЕНДОВАТЬ
УГЛУБЛЕННОЕ
ОБУЧЕНИЕ

Включить в программы повышения квалификации модули по изучению основ масс-спектрометрии, включая:

1. Изучение приемов интерпретации масс-спектров с учетом особенностей фрагментации молекул органических соединений НСПВ и НПВ;
2. Изучение приемов библиотечного поиска, включая автоматизированную и ручную деконволюцию спектров;
3. Изучение основных программ библиотечного и автоматизированного поиска: **NIST MS Search, AMDIS, Mass Hunter Unknowns Analysis;**
4. Изучение основных библиотек масс-спектров: **NIST, MPW, Designer Drugs, SWGDRUGS, CAYMAN, EKBDRUGS, RF-DesDrug, SUDMED-MS, RTL и т.п.**

СПАСИБО

ЗА

ВНИМАНИЕ!