

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

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

Уважаемые Коллеги,
Уважаемый Президиум!

Позвольте представить Вам доклад, посвященный
Вопросам выбора и комплексного применения
библиотек масс-спектров в химико-токсикологическом
и судебно-химическом анализе.

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?

Эти вопросы задавал наверное каждый:

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

Мы провели Опрос наших Коллег по всей стране о библиотеках и программах обработки. Результаты вы увидите во второй части доклада.



Сперва обратимся к Концепции НЕИЗВЕСТНОГО-НЕИЗВЕСТНОГО, которая была сформулирована Дональдом Рамсфилдом относительно неопределенностей в войнах а затем была расширена Стефаном Штейном применительно к теории и практике библиотечного поиска.

Эта концепция основывается на том, что всегда могут случиться не изученные Ранее и не предполагаемые ранее события которые РАМСФИЛД назвал НЕИЗВЕСТНЫЕ НЕИЗВЕСТНЫЕ.

На слайде Вы видите четыре квадранта матрицы в которые вписаны результаты целевого и нецелевого библиотечного поиска:

- Первый квадрант – это собственно и есть целевой анализ. После предварительного исследования Мы ожидаем обнаружение, например Морфина, применяем малую целевую библиотеку, гарантированно содержащую его спектр и ожидаемо обнаруживаем ИЗВЕСТНОЕ-ИЗВЕСТНОЕ. Задача выполнена, цель – достигнута!
- Второй квадрант. Все тот же целевой анализ. Но мы не обнаруживаем ожидаемый Морфин! Потому, что или его нет в пробе по тем или иным причинам – например неадекватная пробоподготовка, нет деконволюции и поэтому не выделен чистый спектр или слишком низка концентрация.

Или же это не морфин, а дезоморфин, к примеру,

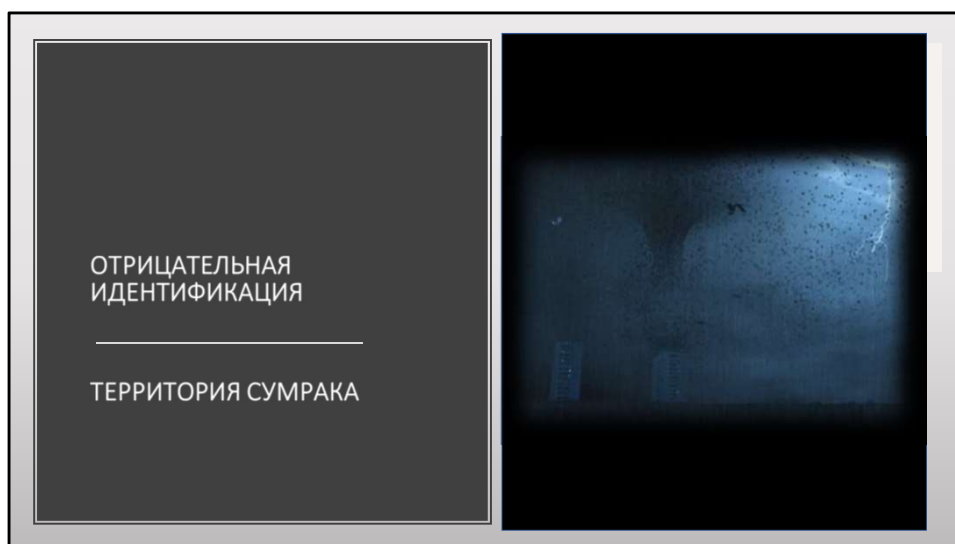
спектра которого нет в нашей маленькой специализированной библиотеке! В этом случае мы не можем обнаружить ожидаемое и получаем некое ИЗВЕСТНОЕ-НЕИЗВЕСТНОЕ.

Если остановиться на этом – то мы получим классический ЛОЖНО-ОТРИЦАТЕЛЬНЫЙ результат! И даже не узнаем том, что пропустили...

- Если же у нас есть Комплексные и общие библиотеки, То мы переходим в третий квадрант, Мы переходим к скринингу. И применяя эти большие библиотеки, содержащие много различных известных спектров и уже не предполагая наперед целевого компонента мы сможем идентифицировать НЕИЗВЕСТНОЕ-ИЗВЕСТНОЕ!
- Если же нам не повезло, то мы перемещаемся в четвертый квадрант матрицы, на территорию НЕИЗВЕСТНОГО-НЕИЗВЕСТНОГО. Дальнейшая идентификация с помощью классического библиотечного поиска уже не возможна.

Выход – Применять Рекуррентные библиотеки, вычислять формулу методом МСВР, Применять Нейросети, Экспертную оценку. И это только в том случае, если у нас есть подозреваемый компонент...

Иначе – возможный ЛОЖНО-ОТРИЦАТЕЛЬНЫЙ результат...



Отрицательные результаты библиотечного поиска – это территория Сумрака.

Все помнят про успешные идентификации.

Но никто не знает – сколько идентификаций было пропущено..

Это классическая систематическая ошибка выжившего – получая удовлетворительные результаты идентификаций с помощью быстрых узкоспециализированных библиотек мы не можем узнать – а что было пропущено в тех пробах, которые были выданы отрицательными...

(А о том, как ориентироваться в Сумраке и идентифицировать неизвестные неизвестные – будет наш второй доклад сегодня..)

«ПОДВОДНЫЕ
КАМНИ»
БИБЛИОТЕЧНОГО
ПОИСКА

Сериал «СЛЕД» сыграл с нами злую шутку...

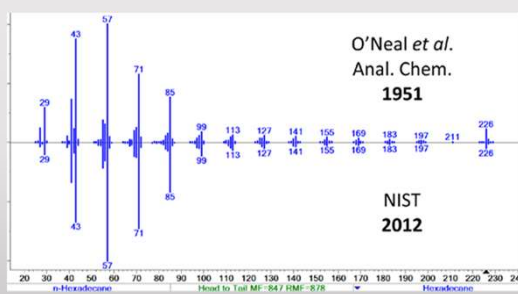
Теперь все думают, что прибор должен сам все «показать», человеческим голосом рассказать, и немедленно ...

Но в реальности линейная логика тут не работает.

Только естественный человеческий интеллект способен обойти эти подводные камни...

СТАБИЛЬНОСТЬ
СПЕКТРОВ

ЭЛЕКТРОННОЙ
ИОНИЗАЦИИ



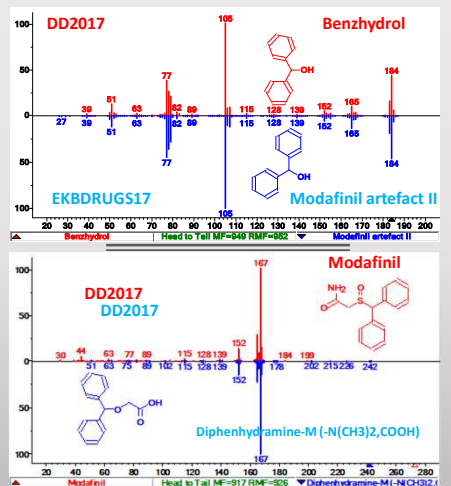
Давно известно, что электронная ионизация выше 40 эВ генерирует высоко воспроизводимые спектры.

Спектры, полученные 60 лет назад, практически идентичны современным.

Далее мы рассмотрим три характерных случая ошибок идентификации из практики.

ПРИМЕР
ЛОЖНОПОЛОЖИТЕЛЬНОЙ
ИДЕНТИФИКАЦИИ:

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



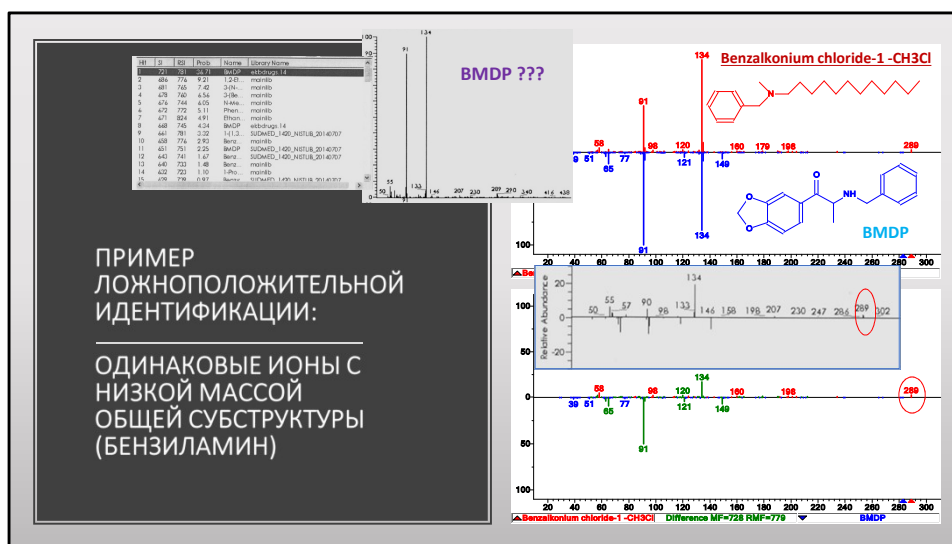
Этот слайд показывает затруднения, которые возникают при дифференциальной идентификации метаболитов димедрола и модафинила.

На верхнем спектре вы видите, что общий метаболит/артефакт этих соединений ДИФЕНИЛМЕТАНОЛ в разных библиотеках имеет разное наименование, в зависимости от специализации библиотеки.

Нижняя картинка показывает визуально очень близкие спектры двух разных соединений: Метаболита Димедрола и Модафинила, имеющих общие субструктуры ДИФЕНИЛМЕТАНА, и поисковые программы выдают для них высокий коэффициент подобия.

Хочу особо заострить внимание на том, что спектры взяты из одной и той же библиотеки.

Только совокупная экспертная оценка всех полученных данных, включая параметры удерживания метчиков позволяют провести правильную идентификацию в таких сложных случаях и избежать ошибки.



На этом слайде представлен анализ прошлогоднего случая ложноположительной идентификации производного N-метилкатинона в моче молодого спортсмена.

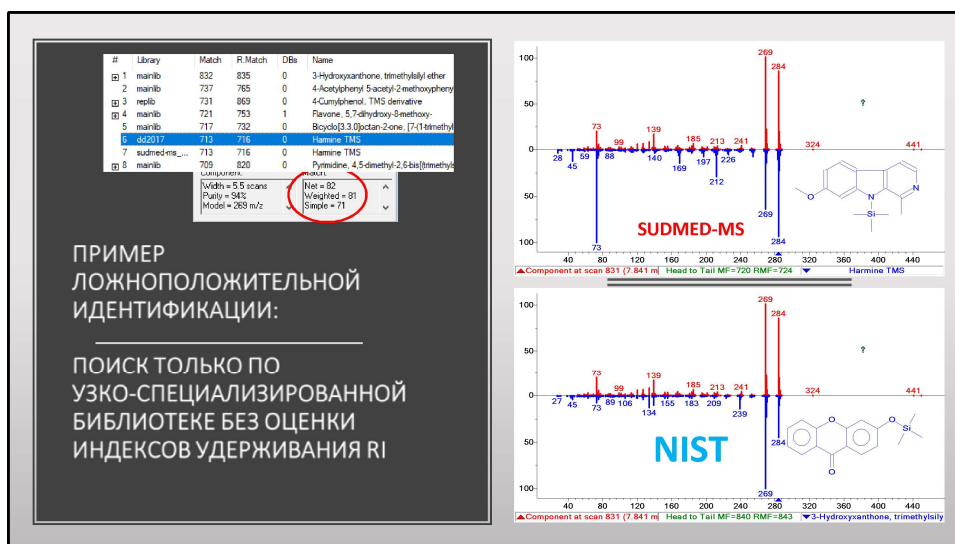
На этот раз рассмотрим случай с точки зрения наличия общей субструктуру БЕНЗИЛАМИНА, образующей одинаковые ионные фрагменты с низкой массой.

При первичном исследовании поиск вели по библиотекам ЕКБДРАГС, СУДМЕД и НИСТ, которые априори не содержали спектра додекан-изомера бензалкония хлорида.

На верхней картинке мы можем видеть, что спектры BMDP и артефакта Бензалкония хлорида визуально очень схожи, и имеют одинаковые низкомолекулярные ионные фрагменты от общей субструктуры бензиламина.

Однако в спектре бензалкония присутствует хорошо выраженный молекулярный ион, который прекрасно выявляется как на первичном дифференциальном спектре, так и при дифференцировании спектров БМДП и Артефакта бензалкония полученном нами.

Учитывая широту применения и распространенность антисептика бензалконий хлорид гипотеза о том, что он был принят за БМДП видится весьма вероятной. Этой ошибки удалось бы избежать применяя альтернативные библиотеки, содержащие спектр додекан-изомера бензалкония хлорида.



На этом слайде представлен пример одновременно и ложноположительной идентификации, и пример неизвестного-неизвестного.

Исследовался ТМС-экстракт из мочи. Поиск производился только по узкоспециализированной библиотеке СУДМЕД-МС без вычисления индексов удерживания. Результат нетмач – 82% за ТМС -Гармин, что считается хорошим совпадением.

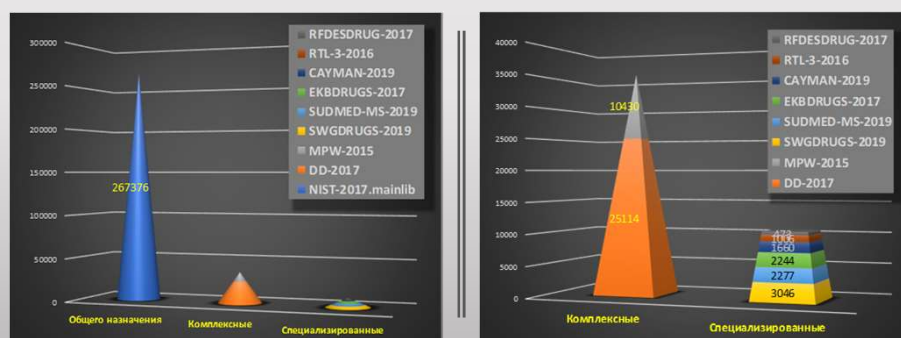
Аналогичные результаты в данной лаборатории носили систематический характер.

В результате поиска по иным, комплексным и общим библиотекам по стандартному алгоритму НИСТ ГарминТМС сместился на 6 позицию.

Наибольшее сходство неизвестного спектра выявлено в общей библиотеке НИСТ с ТМС дериватом 3-гидроксиксанта. Однако эту идентификацию даже по спектру нельзя назвать окончательной, в лучшем случае – идентификацией класса.

В результате идентификация Гармина – отменяется, а неизвестный спектр переходит в серую зону неизвестных-неизвестных...

СРАВНЕНИЕ ОБЪЕМОВ ОБЩИХ, СПЕЦИАЛЬНЫХ КОМПЛЕКСНЫХ И СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫХ БИБЛИОТЕК



На этих диаграммах наглядно представлены пропорции объемов узкоспециализированных и комплексных библиотек относительно основной библиотеки НИСТ, содержащей более 250 тысяч спектров.

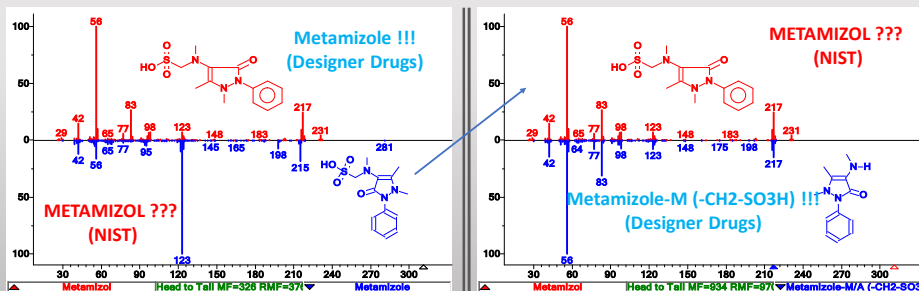
Библиотека Designer Drugs вдвое больше библиотеки Маурера.

Суммарный объем суммы всех узкоспециализированных библиотек составляет треть от объема комплексных библиотек DD и MPW, и только 4% от объема НИСТа.

Но несмотря на такие диспропорции узкоспециализированные и комплексные специальные библиотеки не являются лишь подмножеством НИСТа, т.к. они содержат уникальные спектры, в первую очередь метаболитов и различных дериватов НПВ отобранные таким образом, чтобы повысить априорную вероятность в формуле Байеса.

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

ОШИБКА ИСПРАВЛЯЕТСЯ ПОИСКОМ ПО ДРУГИМ БИБЛИОТЕКАМ И ЭКСПЕРТНОЙ ОЦЕНКОЙ



ПРИМЕР ОШИБКИ В БИБЛИОТЕКЕ NIST17
СПЕКТР МЕТАБОЛИТА/АРТЕФАКТА МЕТАМИЗОЛА (-CH₂-SO₃H)
ОШИБОЧНО НАЗВАН - МЕТАМИЗОЛОМ
ОШИБКА ИСПРАВЛЯЕТСЯ ПОИСКОМ ПО ДРУГИМ БИБЛИОТЕКАМ И ЭКСПЕРТНОЙ ОЦЕНКОЙ

И на Солнце есть пятна...

- 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.

No part of this Database may be reproduced, stored in a retrieval system, or transmitted, in any form or by any means, electronic, mechanical, photocopying, recording, or otherwise, without the prior permission of the copyright owner.

- 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.

Приведу цитату из лицензионного соглашения об использовании пакета NIST:

Редко кто вникает в этот текст когда устанавливает программу...

Национальный институт стандартов и технологий 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.

Аналогичной точки зрения придерживаются и авторы других библиотек.

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы
«Московский научно-практический центр наркологии Департамента
здравоохранения города Москвы»
Референс-центр по мониторингу потребления ПАВ (филиал)
Химико-токсикологическая лаборатория

Статистические данные и проблемы с
идентификацией и интерпретацией
результатов ХТИ

Норпромедол и альфа:

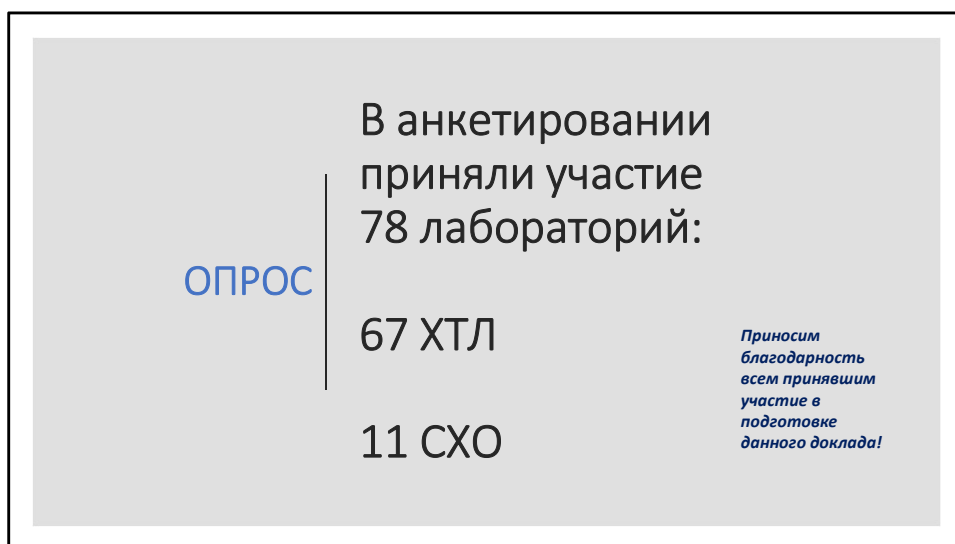
- ПП РФ от 30.06.1998 г. №681
 - Триметеридин (промедол) – список II
 - Альфапродин – список I
- Схожие масс-спектры для ГХ-МС
- Масс-спектра норпромедола в биб
- Сведений об изъятиях альфапроди

Мебеверин

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

Мы привели только несколько примеров.

Дополнительную информацию вы сможете найти также в этом докладе



Для того, чтобы оценить какими программами и библиотеками оснащены лаборатории, как они оцениваются и каков алгоритм их применения мы опросили 78 лабораторий как ХТЛ, так и СХО от Калининграда до Камчатки,.

Опросные листы, включали три блока вопросов:

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Название	Наличие в лаборатории (да, нет)	Версия (год)	Частота применения (0-10, никогда=0, всегда=10)	Область применения Ненаправленный скрининг=1 Целевой анализ=2	Последовательность применения	Общий рейтинг по опыту применения (0-10, где 10 наивысшая оценка)	Достоинства	Недостатки	
	ПРОГРАММЫ								
1	Хемстанция Agilent								
2	Хемстанция Excalibur								
3	Mass Hunter Qualitative Analysis								
4	Mass Hunter Unknowns Analysis								
5	ДИПСИН хромато-масс-спектральный идентификатор								
6	ДИПСИН масс-спектральный идентификатор								
7	NIST Search								
8	AMDIS								

Первый блок относился к программам обработки, деконволюции хроматограмм и библиотечного поиска:

- какие программы имеются в лаборатории, какой версии,
- как часто применяется программа: для скрининга или целевого анализа,
- в какой последовательности применяются программы,
- каков их общий субъективный рейтинг в лаборатории,
- каковы их достоинства и недостатки.

Оценки давались в основном по 10-бальной шкале.

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Название	Наличие в лаборатории (да, нет)	Версия (год)	Частота применения (0-10, никогда=0, всегда=10)	Область применения Ненаправленный скрининг=1 Целевой анализ=2	Последовательность применения	Общий рейтинг по опыту применения (0-10, где 10 наивысшая оценка)	Достоинства	Недостатки	
БИБЛИОТЕКИ									
1	NIST								
2	MPW								
3	PMW-TOX								
4	Designer Drugs (DD)								
5	EKBDRUGS								
6	RF-Des_drug								
7	SWGDrug								
8	CAYMAN								
9	PUB_SAV								
10	Cann_metab/Pub_cann								
11	KSS								
12	RTL								
13	АИПСИН								
14	SUDMED MS								

Та же информация интересовала нас в части библиотек масс-спектров.

В обязательный перечень мы включили 14 самых известных библиотек.

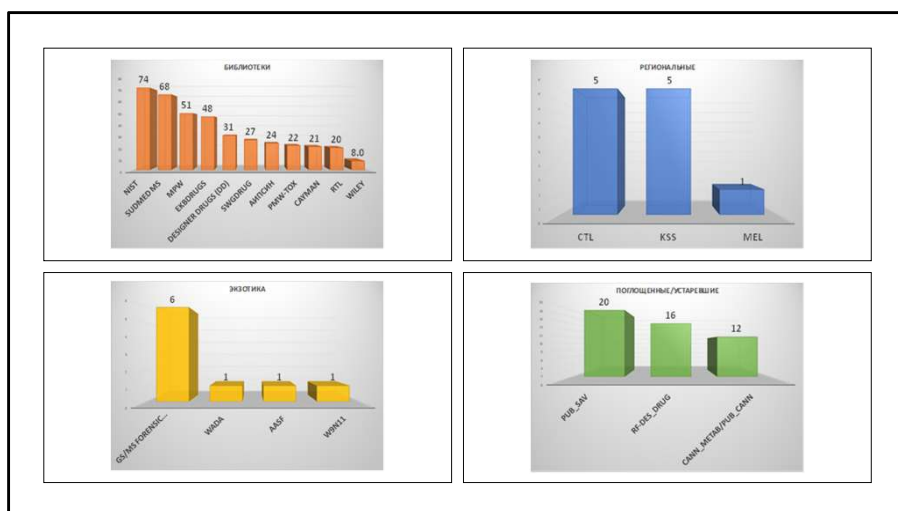
В дальнейшем этот список был расширен самими респондентами.

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.

Химико-токсикологический и судебно-химический анализ имеет свою специфику: сложные матрицы, активный метаболизм, низкие концентрации целевых аналитов на высоком матричном фоне, наличие множества активных функциональных групп и гидрофильность конечных метаболитов.

Это предъявляет определенные специфические требования к библиотечным сборкам масс-спектров и к поисковым программам.

Поэтому третий блок вопросов был направлен на уточнение пригодности данных инструментов для решения задач ХТИ и СХА, а также на выяснение информации о наличии «ошибок» по вине ПРОГРАММ или БИБЛИОТЕК.



Всего участники опроса описали 21 библиотеку масс-спектров. На слайде представлены все эти библиотеки с указанием числа лабораторий использующих их.

Для удобства анализа библиотеки были разделены на 4 группы:

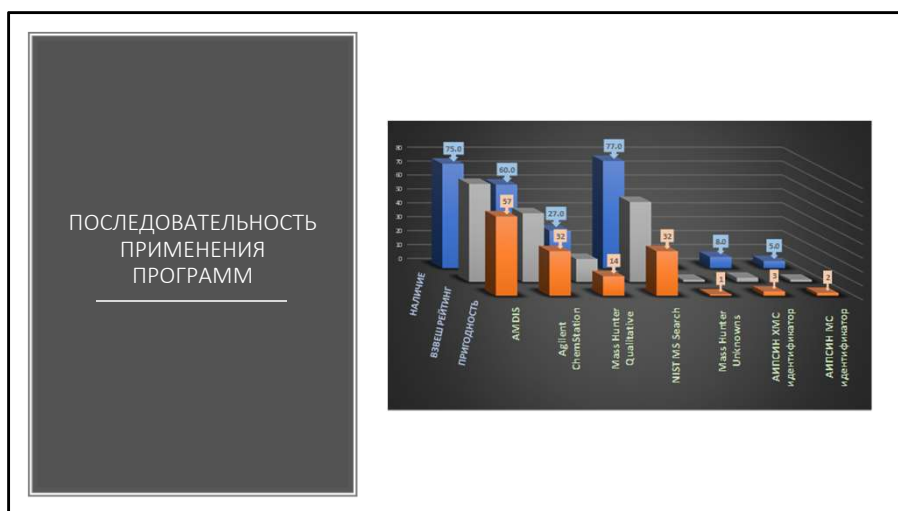
1.Одинадцать Основных Библиотек

2.Три Регионально-адаптированные авторские библиотеки которые созданы ведущим Коллегами и применяемые только в их регионах

3.Три библиотеки, которые вошли в состав SUDMED-MS и поэтому в основном применяются в составе сводного пакета.

4.Четыре «Экзотические» библиотеки не нашедших широкого применения.

Дальнейшему анализу была подвергнута только группа Основных библиотек.



Для ранжирования Программ и Библиотек по различным критериям применили метод усреднения оценок.

Для наглядного и более объективного представления результатов был введен синтетический показатель Взвешенного Рейтинга, который вычисляли как произведение:

- Субъективного Рейтинга, выставленного лабораториями Программе или Библиотеке
- на Число Лабораторий, использующих этот продукт
- и на Частоту применения продукта внутри лабораторий.

Первый слайд показывает последовательность применения поисковых программ и их оценку специалистами.

- Первый ряд отражает оценку пригодности системы для целей ХТИ и СХА – это оранжевые столбцы
- Средний ряд отражает показатель Взвешенного синтетического рейтинга – это серые столбцы
- Дальний ряд показывает число лабораторий, использующих Программу – это голубые столбцы.

Из этой диаграммы видно, что безоговорочным лидером является программа AMDIS. Она применяется в 96% лабораторий с стоит на первом месте в цепочке обработки хроматограмм.

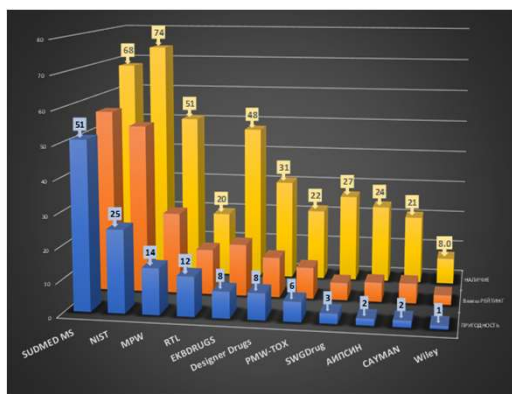
Второе и третье место занимают Хемстанции и

практически замыкает ее NIST MS Search, в который передаются очищенные спектры после ручной или автоматической деконволюции для окончательной тонкой обработки с применением всех имеющихся библиотек.

Относительно невысокий показатель Пригодности NIST MS Search может свидетельствовать о том, что не все специалисты еще в полной мере знакомы возможностями этой мощной Программы.

Подававший большие надежды Mass Hunter Unknowns Analysis, поддерживающий алгоритм деконволюции и имеющий богатый выбор настроек этого алгоритма, к сожалению остается практически невостребованным и имеет очень низкий рейтинг.

РЕЙТИНГ И НАЛИЧИЕ БИБЛИОТЕК



На этом слайде вы можете видеть распределение Основных библиотек по субъективной оценке их Пригодности для целей ХТА и СХА.

на фоне Взвешенного синтетического Рейтинга и Числа Лабораторий, имеющих в своем арсенале эти Библиотеки.

Не смотря на казалось бы явно прослеживаемую закономерность есть моменты, требующие отдельного обсуждения.

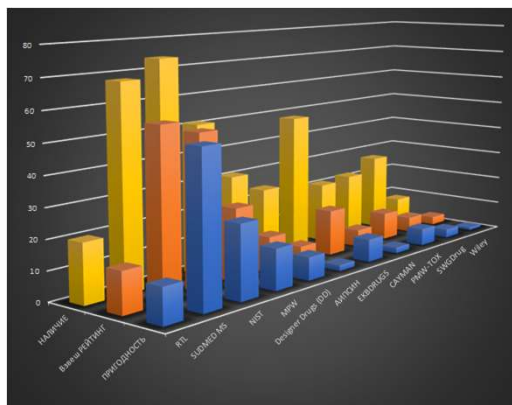
Первое – это библиотека RTL. Субъективные оценки этой библиотеки от лабораторий достаточно высокие, она применяется в крупных ведущих лабораториях, но их количество не достаточно для того, чтобы объективно оценить ее действительный Рейтинг.

На следующем слайде мы еще вернемся к ней.

Другой момент – это неожиданно низкий уровень оценок библиотеки Designer Drugs и малая ее распространенность среди лабораторий несмотря на то, что она имеет набор уникальных спектров расширяющий и дополняющий другие классические библиотеки, в частности MPW и по объему в 2 раза ее превышает.

Регламент не позволяет обсудить все показатели, но следует заострить внимание на том, что в лабораториях практически нет свежих версий классических коммерческих библиотек.

ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ
ПРИМЕНЕНИЯ
БИБЛИОТЕК



Здесь все в той же системе координат Вы видите в какой последовательности лаборатории применяют библиотеки при проведении своего библиотечного поиска.

Лидерами, вполне заслуженно являются специализированные высокорейтинговые сборки – SUDMED-MS и RTL.

Они легки и быстры, т.к. содержат ограниченный набор спектров, отобранных для быстрого решения определенных задач, поэтому и начинают исследование хроматограмм с этих библиотек в АМДИС.

SUDMED-MS с легкостью справляется со спайсами и NPS, приспособлена для работы с гидролизатами и различными дериватами, но в то же время содержит достаточный набор классических НС и нативных структур.

RTL прекрасно заточена для работы с классикой в простых прямых экстрактах как в виде нативов так и в виде ТМС и ТФА производных.

Библиотеками второй очереди является классическая тяжеловесная триада: NIST+ MPW + DD.

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..»

ЦИТАТЫ ОТВЕТОВ СПЕЦИАЛИСТОВ НА ВОПРОСЫ ОБ
«ОШИБКАХ» ТРЕТЬЕГО РАЗДЕЛА ОПРОСА:

- «..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:

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, комплексных 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:

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:

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-2:

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 или ошибочных идентификаций;

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

ВЫВОДЫ-3:

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



Относительно легитимности использования тех или иных библиотек масс-спектров существуют различные Мнения:

Одни говорят - только Лицензионные! Однако Лицензия лишь определяет правоотношения между лицензиаром и лицензиатом и по сути является Договором; Библиотечный поиск пока не относится к лицензируемым видам деятельности, если говорить о втором значении этого термина;

Другие говорят - Только Сертифицированные! Однако Сертификат лишь подтверждает подлинность Продукта, например то, что на Диске записан именно НИСТ, сертификат подтверждает его аутентичность.

На практике же возможность использования библиотек определяется тем, рекомендовано ли ее применения в конкретной методике, утвержденной в Информационных письмах, методических и клинических рекомендациях, рекомендациях профессиональным Ассоциаций и Методических советов.

Первая рекомендация была дана в 2011 году библиотеке EKBDRUGS Федеральным межведомственным координационно-методическим советом по судебным экспертизам.

На сегодня Утверждены и действуют еще Четыре методических материала от ННЦН 2014 года и от РЦСМЭ текущего года которые регламентируют применение поисковых систем и библиотек.

Благодаря целенаправленным усилиям Сообщества в

действующие Методические рекомендации РЦСМЭ
включен исчерпывающий перечень рекомендованных
поисковых программ и библиотек масс-спектров и
даны подробные рекомендации по и порядку и
алгоритмам их применения.

ЧТО ДЕЛАТЬ?

ОБРАТИТЬСЯ ЧЕРЕЗ ПРОФЕССИОНАЛЬНОЕ СООБЩЕСТВО
К ЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНЫМ АССОЦИАЦИЯМ:



ОБРАТИТЬСЯ ЧЕРЕЗ ПРОФЕССИОНАЛЬНОЕ СООБЩЕСТВО
И ЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНЫМ АССОЦИАЦИЯМ С
ПРЕДЛОЖЕНИЯМИ:

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 ПРОГРАММЫ ДЛЯ АВТОМАТИЗИРОВАННОЙ ИДЕНТИФИКАЦИИ, а именно:

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 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.ru29

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 К
ПРИМЕНЕНИЮ СЛЕДУЮЩИЕ
БИБЛИОТЕКИ МАСС-СПЕКТРОВ ЭЛЕКТРОННОЙ
ИОНИЗАЦИИ:

КОММЕРЧЕСКИЕ:

NIST - США

MPW - ФРГ.

Designer Drugs —ФРГ.

EKBDRUGS (MS LIBRARY EKBDRUGS) – Россия.

«AIP SIN WEB» - Республика Беларусь.

СВОБОДНЫЕ :

SUDMED MASS SPECTRA (SUDMED MS) – Россия.

Cann_Metab - Россия.

Pub_sav50 - Россия.

RF-Des_drug – Россия.

**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
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, EKBDUGS, RF-DesDrug, SUDMED-MS, RTL и т.п.**

**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, EKBDUGS, RF-DesDrug, SUDMED-MS, RTL и т.п.**

СПАСИБО
ЗА
ВНИМАНИЕ!